

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría**



**ESTUDIO SOBRE LA PLANIFICACIÓN Y  
RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS Y MEMORIA DE  
TRABAJO EN PACIENTES CON TRASTORNO  
BIPOLAR EN FASE EUTÍMICA.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**

**Andrea Pousada Casal**

Bajo la dirección de los doctores

José Antonio Cabranes Díaz  
Juan José López-Ibor Aliño  
José Luis Santos Gómez

**Madrid, 2010**

- **ISBN: 978-84-693-2415-8**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica**  
**Doctorado en Neurociencia**



**“ESTUDIO SOBRE LA PLANIFICACIÓN Y RESOLUCIÓN  
DE PROBLEMAS Y MEMORIA DE TRABAJO EN  
PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE  
EUTÍMICA”**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**  
**PRESENTADA POR**  
**Andrea Pousada Casal**

**Madrid, 2009**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica**  
**Doctorado en Neurociencia**



**“ESTUDIO SOBRE LA PLANIFICACIÓN Y RESOLUCIÓN  
DE PROBLEMAS Y MEMORIA DE TRABAJO EN  
PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR EN FASE  
EUTÍMICA”**

**TESIS DOCTORAL**  
**Andrea Pousada Casal**

Investigación que, para optar al grado de Doctor, presenta Andrea Pousada Casal, bajo la dirección del Profesor José Antonio Cabranes Díaz, el Profesor Juan José López-Ibor Aliño y el Dr. José Luis Santos Gómez.

**Madrid, 2009**

D JOSÉ ANTONIO CABRANES DÍAZ, PROFESOR ASOCIADO DE  
PSIQUIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID; D JUAN  
JOSÉ LÓPEZ-IBOR ALIÑO, CATEDRÁTICO DE PSIQUIATRÍA DE LA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID Y D. JOSÉ LUIS SANTOS  
GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA

CERTIFICAN: Que Doña Andrea Pousada Casal ha realizado bajo nuestra  
dirección su Tesis Doctoral titulada: “ESTUDIO SOBRE LA  
PLANIFICACIÓN Y RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS Y  
MEMORIA DE TRABAJO EN PACIENTES CON TRASTORNO  
BIPOLAR EN FASE EUTÍMICA”.

Revisada la misma, reúne las condiciones necesarias para obtener el Grado de  
Doctor, por lo que damos nuestra conformidad para su presentación a tal fin.

En Madrid, a siete de Mayo de 2009.

Fdo; D. JOSÉ ANTONIO CABRANES DÍAZ

Fdo; D. JUAN JOSÉ LÓPEZ-IBOR ALIÑO

Fdo; D. JOSÉ LUIS SANTOS GÓMEZ

*Al recuerdo de Orsi Pousada, mi padre,  
que estará siempre presente*

*A Juan*

## AGRADECIMIENTOS

Es difícil entender la importancia de los agradecimientos de una tesis doctoral hasta que no se ha terminado. En ese momento te das cuenta de cuánto tienes que agradecer a tanta gente. Intentaré resumir en unas líneas la gratitud que siento a todas las personas que han estado presentes durante esa etapa, haciendo posible que hoy deje de ser un sueño para pasar a ser una realidad.

Al Dr. José Antonio Cabranes, director de esta tesis, por toda su ayuda y sabios consejos. Le agradezco que me haya abierto hace ya cuatro años las puertas de su grupo de investigación durante el curso de docencia de Neuroimagen funcional, dándome la oportunidad de tener una visión más amplia del mundo de la investigación y descubrir cuánto me motiva. Agradezco también a los otros directores, el Prof. Juan José López-Ibor y el Dr. José Luis Santos, por su disponibilidad y colaboración en este trabajo.

Me gustaría dar las gracias de una manera muy especial a la Dra. Inés Ancín del Laboratorio de Psiconeuroendocrinología y genética molecular del Hospital Clínico San Carlos de Madrid por su inestimable ayuda durante todo este período y, lo más importante, por ofrecerme su amistad. También a Blanca Vázquez por todos los momentos agradables que hemos pasado juntas.

A todos los demás compañeros del grupo de investigación del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, tanto a los residentes de Psicología y Psiquiatría como a los que han contribuido en el estudio de forma externa, incluso aquellos que ya se han ido, por su colaboración. A la Dra. Ana Barabash por el tiempo dedicado al desarrollo del proyecto. Asimismo, agradezco a los profesionales del Servicio de Psiquiatría del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca que han colaborado en este estudio, especialmente a la Dra. Eva Sánchez-Morla por el excelente trabajo clínico realizado.

A las entidades que han financiado el proyecto del cual este estudio forma parte: el Instituto de Salud Carlos III (FIS Exp. PI030544, FIS N 060628.), la Fundación Mutua Madrileña (FMM07) y la Junta de Comunidades de Castilla la Mancha (Exp: 0316-02).

## AGRADECIMIENTOS

---

A la Dra. Cristina Fernández del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico por ayudarme amablemente con el análisis estadístico de esta tesis.

A mi compañera Lourdes López, mil gracias por haberme hecho la vida mucho más fácil durante la fase final de este trabajo. También a todos los demás compañeros de Ibermutuamur que han colaborado amablemente como miembros del grupo control de este estudio, así como a todas las demás personas de otros ámbitos que han participado como tal de manera desinteresada.

A mi familia, a mis padres por haberme enseñado que la vida es para los valientes. A mi hermana Montse que siempre está ahí para lo que sea. A mi madrina Rosa Villena, por haberme inculcado el amor por la lectura y por quererme tanto. A Guillermo, Eva y Elena por su cariño. A Marite Gómez por su apoyo y ánimo. A todos los que ocupan un lugar especial en mi vida y que no he podido ver tanto como me hubiera gustado durante la elaboración de este trabajo.

A aquellas personas que han estado presentes en mi camino y, aunque ya no están, han puesto su granito de arena para que hoy sea quién y cómo soy.

A mis amigos, que han sabido disculpar mis ausencias y siempre han tenido una palabra de ánimo. Estoy absolutamente convencida de que si de algo puedo presumir en esta vida es de los grandes amigos que tengo, lo que me hace sentir una persona muy afortunada. No hace falta que los nombre, ellos saben quienes son y lo importantes que son para mi y, aunque algunos están lejos, tengo la suerte de poder sentirme siempre acompañada.

A mi prima Pati, por ser un gran apoyo, por haber sido siempre mi parte racional y mi gran amiga. Gracias por todo lo que hemos vivido juntas antes y durante este tiempo y por todo lo que nos depara el futuro.

A Juan, por ser el principal responsable de que este trabajo llegara a buen puerto, estando incondicionalmente siempre a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar. Le doy las gracias por todos los esfuerzos que ha hecho, por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo,

## AGRADECIMIENTOS

---

por toda su ayuda y, principalmente, por hacerme feliz. Por todo eso y mucho más este trabajo también le pertenece.

A los pacientes que han participado en este estudio, que me enseñaron tanto sobre el Trastorno Bipolar, abriéndome las puertas de sus vidas y ayudándome a entender mucho mejor esta patología. A todos ellos mi profundo respeto y reconocimiento.

A las personas que, aunque no aparecen aquí con nombres y apellidos, han estado presentes de alguna forma durante el desarrollo de este trabajo y han hecho posible que hoy vea la luz.

A todos mi eterno agradecimiento.

*“Ninguém é igual a ninguém. Todo ser humano é um estranho ímpar”*

Carlos Drummond de Andrade

*“O valor das coisas nao está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”*

Fernando Pessoa



## **ABREVIATURAS**

ACh: Acetilcolina

AD: Adrenalina

ANART: American version of the National Adult Reading Test

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CI: Coeficiente intelectual

CPF: Corteza prefrontal

CPT: Continuous Performance Test

DA: Dopamina

DAS: Escala de actitudes disfuncionales

DD: Subprueba del WAIS de dígitos directos

DI: Subprueba del WAIS de dígitos inversos

DSM-IV: Manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> edition

DSM-IV-TR: Manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> edition. Text revision

EDM: Episodio depresivo mayor

EEAG: Escala de evaluación de la actividad global

EF: Endofenotipos

FAS: Test de fluidez verbal

FE: Funciones ejecutivas

fMRI: Resonancia magnética funcional

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

GB: Ganglios basales

GRIK4: Gen receptor del glutamato

HSCT: Hayling Sentence Completion Test

ICD-10: Internacional Classification of Diseases (10<sup>th</sup> revision)

## ABREVIATURAS

---

IMC: Índice de masa corporal

MCP: Memoria a corto plazo

MLP: Memoria a largo plazo

NA: Noradrenalina

NAA: N-acetil aspartato

NSS: Señales neurológicas poco severas

PET: Tomografía por emisión de positrones

PMD: Psicosis maníaco-depresiva

rCBF: Regional cerebral blood flow

RM: Resonancia magnética

RMN: Resonancia magnética nuclear

RMTD: Resonancia magnética con tensor de difusión

SCID-I/P: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Patient Edition

SCID-I/NP: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. Non-patient edition

SD: Desviación típica

SNC: Sistema nervioso central

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SPHARM: Técnicas spherical harmonic

SPM: Statistical Parametric Mapping

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

T: test de Student

TB: Trastorno bipolar

TB-I: Trastorno bipolar de tipo I

TB-II: Trastorno bipolar de tipo II

TCA: Trastorno de la conducta alimentaria

TCE: Traumatismo craneoencefálico

TDAH: Trastorno por hiperactividad y déficit de atención

TDM: Trastorno depresivo mayor

TH: Torre de Hanoi

TL: Torre de Londres

TMT: Trail making test

TP: Trastornos de la personalidad

TLP: Trastorno límite de la personalidad.

TSH: Hormona estimulante del tiroides

VBM: Análisis perceptual sensorial

WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale (1955)

WAIS-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (1981)

WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale. Third Edition (1997)

WISC: Weschler Intellingence Scale for Children (1949)

WISC-R: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (1974)

WCST: Wisconsin Card Sorting Test

YMRS: Escala de manía de Young

X<sup>2</sup>: Chi-cuadrado

5-HT: Serotonina

# ÍNDICES

## ÍNDICE GENERAL

<b>ABREVIATURAS .....</b>	<b>8</b>
<b>ÍNDICE GENERAL.....</b>	<b>12</b>
ÍNDICE DE TABLAS .....	15
ÍNDICE DE FIGURAS.....	23
 <b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	 <b>24</b>
1.1 CONCEPTO DE TRASTORNO BIPOLAR .....	25
1.1.1 <i>Evolución histórica del concepto de Trastorno Bipolar.</i> .....	25
1.1.2 <i>El Trastorno Bipolar en la actualidad.....</i>	26
1.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN EL DSM-IV-TR .....	28
1.2.1 <i>Trastorno bipolar de tipo I.....</i>	28
1.2.2 <i>Trastorno bipolar de tipo II.....</i>	29
1.2.3 <i>Criterios para el episodio depresivo mayor .....</i>	29
1.2.4 <i>Criterios para el episodio maníaco .....</i>	31
1.2.5 <i>Criterios para el episodio hipomaniaco .....</i>	32
1.2.6 <i>Criterios para el episodio mixto.....</i>	34
1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TB.....	34
1.4 OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TB .....	37
1.5 EPIDEMIOLOGÍA.....	45
1.6 NEUROBIOLOGÍA DEL TB .....	47
1.6.1 <i>Indicadores genéticos .....</i>	48
1.6.2 <i>Indicadores fisiológicos.....</i>	50
1.6.3 <i>Indicadores de vulnerabilidad.....</i>	50
1.7 HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS EN EL TB.....	53
1.8 FISIOLÓGÍA DEL TB .....	59
1.9 NEUROPSICOLOGÍA DEL TB .....	65
1.9.1 <i>Lóbulo frontal y prefrontal .....</i>	70
1.9.2 <i>Funciones ejecutivas.....</i>	76
1.9.3 <i>Memoria de trabajo.....</i>	78
1.9.4 <i>Rendimiento intelectual en el TB .....</i>	80
1.9.5 <i>Rendimiento cognitivo de los pacientes con TB en la fase eufímica.....</i>	82
1.9.6 <i>Evaluación neuropsicológica .....</i>	87

<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>94</b>
2.1	HIPÓTESIS .....	95
2.2	OBJETIVOS.....	96
<b>3</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>97</b>
3.1	DISEÑO.....	98
3.2	SUJETOS DE ESTUDIO .....	98
3.2.1	<i>Grupo control</i> .....	98
3.2.2	<i>Pacientes</i> .....	98
3.2.3	<i>Criterios de inclusión</i> .....	99
3.2.4	<i>Criterios de exclusión</i> .....	99
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>107</b>
4.1	VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....	108
4.1.1	<i>Pacientes con TB frente a controles</i> .....	108
4.1.2	<i>Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos frente a pacientes sin antecedentes</i> .....	111
4.1.3	<i>Pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II</i> .....	114
4.2	VARIABLES CLÍNICAS .....	117
4.2.1	<i>Pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II</i> .....	121
4.3	VARIABLES COGNITIVAS .....	125
4.3.1	<i>Torre de Hanoi. Funciones ejecutivas</i> .....	125
4.3.2	<i>Prueba de Dígitos. Memoria de trabajo</i> .....	178
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>202</b>
5.1	DATOS CLÍNICOS COGNITIVOS .....	203
5.1.1	<i>Función ejecutiva</i> .....	204
5.1.2	<i>Memoria de trabajo</i> .....	209
5.2	INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS .....	213
5.2.1	<i>Torre de Hanoi</i> .....	213
5.2.2	<i>Prueba de dígitos</i> .....	218
5.3	VARIABLES CLÍNICAS .....	221
5.3.1	<i>Torre de Hanoi</i> .....	221
5.3.2	<i>Prueba de dígitos</i> .....	223
5.4	OTRAS CONSIDERACIONES.....	224
5.5	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y REFLEXIONES SOBRE LAS MISMAS .....	228

## ÍNDICES

---

<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>235</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>238</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>279</b>
8.1	RESUMEN DE LAS COMPARACIONES DEL RENDIMIENTO EN LA TH .....	280
8.2	RESUMEN DE LAS COMPARACIONES DEL RENDIMIENTO EN LA PRUEBA DE DÍGITOS .....	281
8.3	RESUMEN DE LAS INFLUENCIAS DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS .....	282
8.4	RESUMEN DE LAS INFLUENCIAS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.....	283

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla I: Enfermedades médicas en las que se debe realizar diagnóstico diferencia con el TB y pruebas exploratorias (Crespo Blanco, 2002).....	36
Tabla II: Fármacos que con mayor frecuencia pueden provocar o desencadenar cuadros maniformes .....	37
Tabla III: Fraccionamiento anatómico y funcional de la CPF (adaptado de Grafman y Litvan por Slachevsky et al, 2005) .....	71
Tabla IV: Número óptimo de movimientos .....	103
Tabla V: Prueba de dígitos directos.....	104
Tabla VI: Prueba de dígitos inversos .....	104
Tabla VII: Características sociodemográficas en pacientes con TB frente a controles. Variables cualitativas.....	109
Tabla VIII: Características sociodemográficas de los grupos con TB frente a controles. Variables cuantitativas.....	110
Tabla IX: Consumo de tabaco en pacientes con TB frente a controles.....	110
Tabla X: Características sociodemográficas de los grupos con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Variables cualitativas.....	112
Tabla XI: Características sociodemográficas de los grupos con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Variables cuantitativas.....	113
Tabla XII: Consumo de tabaco en pacientes con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos .....	113
Tabla XIII: Características sociodemográficas de los grupos con TB-I frente a pacientes con TB-II. Variables cualitativas.....	115
Tabla XIV: Características sociodemográficas de los grupos con TB-I y TB-II. Variables cuantitativas. ....	116



## ÍNDICES

Tabla XV: Consumo de tabaco en pacientes con TB-I y TB-II .....	116
Tabla XVI: Variables clínicas cuantitativas. Diferencias entre TB con y sin antecedentes psicóticos .....	117
Tabla XVII: Variables clínicas cualitativas. Diferencias entre TB con y sin antecedentes psicóticos .....	119
Tabla XVIII: Tratamiento farmacológico de pacientes con TB con antecedentes psicóticos y sin antecedentes psicóticos.....	120
Tabla XIX: Variables clínicas cuantitativas. Diferencias entre TB-I y TB-II.....	122
Tabla XX: Variables clínicas cualitativas. Diferencias entre TB-I y TB-II .....	123
Tabla XXI: Tratamiento farmacológico en pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II .....	124
Tabla XXII: Comparación de resultados obtenidos en la TH entre sujetos controles y pacientes con TB.....	126
Tabla XXIII: Tamaños del efecto (d' de Cohen) en la Torre de Hanoi y Porcentaje de pacientes que se encontraron por debajo del percentil 5 de las puntuaciones del grupo control .....	129
Tabla XXIV: Comparación de errores cometidos en la TH entre pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos .....	130
Tabla XXV: Comparación de errores cometidos en la TH entre pacientes con TB-I y pacientes con TB-II.....	132
Tabla XXVI: Influencia del sexo en rendimiento en TH en controles.....	134
Tabla XXVII: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en TH en controles...	135
Tabla XXVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en controles.....	136
Tabla XXIX: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en controles (n=121).....	137
Tabla XXX: Influencia del sexo en rendimiento en TH en TB.....	138
Tabla XXXI: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en TH en TB.....	139

## ÍNDICES

---

Tabla XXXII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en TB.....	140
Tabla XXXIII: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes bipolares (grupo completo) (N=136) .....	141
Tabla XXXIV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos .....	142
Tabla XXXV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos .....	143
Tabla XXXVI: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos .....	144
Tabla XXXVII: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos.....	145
Tabla XXXVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos .....	147
Tabla XXXIX: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos.....	148
Tabla XL: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos (N=90) .....	149
Tabla XLI: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes sin antecedentes de síntomas psicóticos (N=44) .....	150
Tabla XLII: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I .....	151
Tabla XLIII: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II .....	152
Tabla XLIV: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I .....	153
Tabla XLV: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II .....	154

## ÍNDICES

---

Tabla XLVI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I.....	155
Tabla XLVII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II.....	156
Tabla XLVIII: Correlaciones entre la TH y variables sociodemográficas en pacientes con TB-I.....	157
Tabla XLIX: Correlaciones entre la TH y variables sociodemográficas en pacientes con TB-II .....	158
Tabla L: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB (N=128) .....	159
Tabla LI: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB (N=128) .....	160
Tabla LII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB con antecedentes psicóticos (N=84).....	162
Tabla LIII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB con antecedentes psicóticos (N= 84).....	162
Tabla LIV: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB sin antecedentes psicóticos (N=43).....	163
Tabla LV: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB sin antecedentes psicóticos (N=43).....	164
Tabla LVI: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-I (N=104).....	165
Tabla LVII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-I (N=104).....	165
Tabla LVIII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-II (N=28).....	166
Tabla LIX: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-II (N=28).....	166
Tabla LX: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas) .....	168
Tabla LXI: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas).....	168
Tabla LXII: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas).....	169
Tabla LXIII: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas) .....	169

## ÍNDICES

---

Tabla LXIV: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas) .....	170
Tabla LXV: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas) .....	170
Tabla LXVI: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas) .....	171
Tabla LXVII: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas) .....	171
Tabla LXVIII: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas) .....	172
Tabla LXIX: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas) .....	172
Tabla LXX: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas) .....	173
Tabla LXXI: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas) .....	173
Tabla LXXII: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas) .....	173
Tabla LXXIII: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas) .....	174
Tabla LXXIV: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas) .....	174
Tabla LXXV: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas) .....	175
Tabla LXXVI: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas) .....	175
Tabla LXXVII: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas) ....	176
Tabla LXXVIII: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas) .....	176
Tabla LXXIX: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas) .....	176
Tabla LXXX: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas) .....	177
Tabla LXXXI: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas) .....	177
Tabla LXXXII: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas) .....	178
Tabla LXXXIII: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas) .....	178
Tabla LXXXIV: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB y controles .....	179

## ÍNDICES

---

Tabla LXXXV: Tamaños del efecto (d' de Cohen) en la prueba de Dígitos y Porcentaje de pacientes que se encontraron por debajo del percentil 5 de las puntuaciones del grupo control. ....	179
Tabla LXXXVI: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes sin antecedentes.....	180
Tabla LXXXVII: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II.....	181
Tabla LXXXVIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en controles (N=123).....	181
Tabla LXXXIX: Influencia del sexo en rendimiento en la prueba de dígitos controles	182
Tabla XC: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en la prueba de dígitos en controles.....	182
Tabla XCI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en controles.....	183
Tabla XCII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB (N=144) .....	184
Tabla XCIII: Influencia del sexo en rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB.....	184
Tabla XCIV: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB.....	185
Tabla XCV: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB .....	185
Tabla XCVI: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos .....	186
Tabla XCVII: Influencia del sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos .....	187
Tabla XCVIII: Influencia del sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos .....	187

## ÍNDICES

---

Tabla XCIX: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes psicóticos.....	188
Tabla C: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes psicóticos.....	188
Tabla CI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos .....	189
Tabla CII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos.....	189
Tabla CIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en pacientes con TB-I y TB-II .....	190
Tabla CIV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I.....	191
Tabla CV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II.....	191
Tabla CVI: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I.....	192
Tabla CVII: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II.....	192
Tabla CVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I .....	193
Tabla CIX: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II.....	193
Tabla CX: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB (N=136) .....	194
Tabla CXI: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB (N=136) .....	194
Tabla CXII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.....	195

## ÍNDICES

---

Tabla CXIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.....	196
Tabla CXIV: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB-I y TB-II .....	197
Tabla CXV: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB-I y TB-II .....	197
Tabla CXVI: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos directos en pacientes con TB versus controles .....	198
Tabla CXVII: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB versus controles .....	199
Tabla CXVIII: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos directos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes .....	199
Tabla CXIX: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes .....	200
Tabla CXX: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II .....	200
Tabla CXXI: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II .....	201
Tabla CXXII: Comparaciones del rendimiento en la TH con 3 piezas .....	280
Tabla CXXIII: Comparaciones del rendimiento en la TH con 4 piezas .....	280
Tabla CXXIV: Comparaciones del rendimiento en la prueba de dígitos .....	281
Tabla CXXV: Influencias de las variables sociodemográficas .....	282
Tabla CXXVI: Influencias de las variables clínicas (1/2) .....	283
Tabla CXXVII: Influencias de las variables clínicas (2/2) .....	284

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Fisiopatología de los trastornos afectivos (Zandio et al, 2002).....	48
Figura 2: Representación de las áreas del cerebro.....	53
Figura 3: Representación del Sistema Límbico.....	55
Figura 4: Neuroanatomía de la afectividad (Zandio et al, 2002).....	58
Figura 5: Ejemplo de mapas de activación de sujetos bipolares (arriba) y sujetos sanos (abajo), durante la realización de una tarea de memoria. ....	64
Figura 6: Resultados del rendimiento con la TH en pacientes con manía (triángulos), depresión (círculos) y controles (cuadrados) en función del porcentaje de problemas resueltos y la latencia media de la primera respuesta .....	91
Figura 7: Representación de la Torre de Hanoi .....	102
Figura 8: Comparación movimientos totales entre pacientes y controles.....	127
Figura 9: Comparación del número de errores entre pacientes y controles .....	127
Figura 10: Comparación del tiempo empleado entre pacientes y controles .....	128



# **1 INTRODUCCIÓN**

### 1.1 CONCEPTO DE TRASTORNO BIPOLAR

#### 1.1.1 Evolución histórica del concepto de Trastorno Bipolar.

Los intentos más remotos de comprender la depresión se deben a Hipócrates (460-370 a.C.). Para Hipócrates, la *melancolía* se refería a estados de inhibición, abatimiento y tristeza y se originaba por desequilibrios en la secreción de *bilis negra*, o bien por una mala combustión de esta sustancia dentro del organismo que daría lugar a restos tóxicos. De hecho, el término melancolía proviene del griego *melaina chole*, que significa bilis negra (Dodds, 2006). Asimismo, el término *manía* también tiene su origen en los escritos de Hipócrates aunque, a diferencia de su uso actual, el término no se relacionaba con el estado de ánimo, sino que era utilizado para describir estados delirantes o psicóticos que cursaban sin la presencia de "fiebre", a diferencia del llamado *delirio*.

Aristóteles (s. IV a.C.) recoge el término *melancolía* en algunos de sus escritos para relacionarlos con personas especialmente sensibles e inteligentes. Este filósofo, considerado como el autor de la obra "*problemata*", parece haber reconocido una cierta forma del espectro bipolar, hace más de dos milenios. Este reconocimiento continúa hasta nuestra actualidad. Las diferentes interrelaciones de autores de diversas culturas a través de varios siglos, pueden tener implicaciones en la naturaleza "objetiva" de la enfermedad psiquiátrica (Pies R, 2007). Esta concepción humoral de los trastornos mentales se conservará prácticamente intacta en la medicina occidental hasta el siglo XIX, momento en que se empieza a utilizar la palabra "depresión" como término diagnóstico.

El médico griego Areteo de Capadocia, en el siglo II d.C., es el pionero en la incorporación de las primeras descripciones sistemáticas de depresión y manía en una misma entidad clínica, es decir, considerándolas partes de una misma entidad nosológica. Este médico observó que, a pesar de las remisiones, la enfermedad aparecía de forma cíclica, sin que su desaparición garantizara la

cura del paciente. También resaltó el factor interpersonal en la evolución de la depresión (Harvey, 2007).

En la Edad Media (siglos V-XV) se vive una época de decadencia intelectual en el mundo occidental y la salud mental es excluida del ámbito de la Medicina, siendo la psiquiatría llamada “demonología”. Con la llegada del Renacimiento (siglos XV-XVI) tiene lugar una revolución psiquiátrica y a partir de los trabajos de Johann Weyer en Holanda y Alemania, se concluye que las supuestas “brujas” padecían en realidad enfermedades mentales (citado en Testa R, 2004).

Kraepelin es considerado como el padre de la conceptualización moderna del TB, acuñando el término “*psicosis maníaco-depresiva*” (Kraepelin, 1921). Además, estableció una dicotomía entre la esquizofrenia y la enfermedad maníaco-depresiva, en función de la sintomatología y del hecho de que la primera seguía un curso a largo plazo de peor pronóstico e implicaba un mayor deterioro cognitivo en comparación con la segunda patología. Kraepelin también destaca que en el caso de la esquizofrenia la sintomatología es duradera en comparación con el curso episódico del TB (citado en Mayer et al, 2006; Raymond Lake, 2008).

### **1.1.2 El Trastorno Bipolar en la actualidad**

El TB también conocido como Psicosis Maníaco Depresiva (PMD), es un trastorno que se caracteriza por variaciones cíclicas en el estado de ánimo, oscilando entre episodios de manía o hipomanía (euforia, excitabilidad) y períodos de depresión con fases intercaladas de “eutimia” o estabilización del ánimo. Además, estos pacientes presentan variaciones en el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo y en el comportamiento social (Murphy & Sahakian, 2001).

Por otro lado, la importancia de la fase depresiva del TB ha sido anteriormente subestimada, aunque en la actualidad se sabe que la depresión bipolar

presenta las mayores cifras en cuanto a la morbilidad y mortalidad dentro de los trastornos depresivos (Mitchell et al, 2004)

El TB es una enfermedad crónica, recurrente e infradiagnosticada que implica la desregulación del estado de ánimo, asociada con múltiples comorbilidades y síntomas residuales entre los diferentes episodios activos (Meynard, 2008). Durante los períodos de eutimia el sujeto no presenta síntomas y se mantiene en un estado neutro. La duración de estas fases dependerá del paciente y de la eficacia del tratamiento seguido.

El tratamiento para el TB consiste, por un lado en la actuación en las situaciones urgentes o las crisis y, por otro, en iniciar la terapia de mantenimiento y la prevención de recaída (Jain, 2008). El tratamiento del TB va dirigido al control de los episodios de manía y prevención de nuevos episodios (Souza, 2005), dependiendo del tipo de TB que se haya diagnosticado (tipo I ó tipo II). Se cree que los objetivos principales en los tratamientos en el caso del TB tipo I es la prevención de la manía y la depresión y en el tipo II es la prevención de la depresión. Esto demuestra que la polaridad como factor predominante es, por lo tanto, un parámetro de pronóstico válido con implicaciones terapéuticas y clínicas de los pacientes a largo plazo (Colom et al, 2006b).

Soreca et al (2008) proponen un acercamiento multidimensional al TB que incluye el abordaje de la sintomatología, la inestabilidad afectiva, la desregulación del ritmo circadiano y la disfunción cognitiva y ejecutiva, lo que puede ofrecer los indicadores potenciales del pronóstico total a largo plazo.

En la actualidad el TB se divide en dos subtipos: TB de tipo I (TB-I) y TB de tipo II (TB-II). A continuación se describen los criterios diagnósticos para ambas variantes del trastorno, así como para los episodios depresivo mayor, maníaco, hipomaníaco o mixtos.

## **1.2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS SEGÚN EL DSM-IV-TR**

### **1.2.1 Trastorno bipolar de tipo I**

Para poder diagnosticar a una persona como paciente con TB-I es necesario que se haya manifestado en algún momento, al menos un episodio maníaco o mixto (véase criterios para estos episodios).

En el TB-I hay que especificar si el episodio más reciente es de tipo maníaco, hipomaniaco, mixto, depresivo o no especificado (cuando no cumple criterios temporales para clasificarlo como uno de los cuatro anteriores). También puede distinguirse un TB-I, con un único episodio maníaco, para lo cual es necesario que no se haya diagnosticado ningún EDM (véanse los criterios del DSM-IV-TR).

- A. Presencia de un episodio maníaco, hipomaniaco, mixto o depresivo mayor.
- B. Historia de un episodio depresivo mayor, mixto, hipomaniaco o maníaco, según cuál sea el episodio más reciente que se haya tipificado en el criterio A.
- C. Los síntomas afectivos provocan un malestar clínicamente significativo o un deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los episodios afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- E. Los síntomas afectivos de los Criterios A y B no son debidos a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. Ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. Ej. hipertiroidismo).

### **1.2.2 Trastorno bipolar de tipo II**

El TB-II se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores, intercalándose, al menos, un episodio hipomaniaco, es decir, en este trastorno ningún episodio cumple los criterios de maníaco o mixto. Los criterios del DSM-IV-TR son:

- A. Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores.
- B. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniaco.
- C. No ha habido ningún episodio maníaco, ni un episodio mixto.
- D. Los síntomas afectivos en los Criterios A y B no se explican mejor por la presencia de un trastorno esquizoafectivo y no están superpuestos a una esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno delirante o un trastorno psicótico no especificado.
- E. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social/laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

En los siguientes puntos se define lo que son cada uno de los episodios mencionados (depresivos mayores, hipomaniaco y mixto), en función de los cuales se evalúa el TB.

### **1.2.3 Criterios para el episodio depresivo mayor**

- A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser:
- Estado de ánimo depresivo.
  - Pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

- Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
- Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
- Insomnio o hipersomnia casi cada día.
- Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
- Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
- Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
- Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
- Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

Nota: No se incluyen los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej. hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej. después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

### **1.2.4 Criterios para el episodio maníaco**

A. Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos 1 semana (o cualquier duración si es necesaria la hospitalización).

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

- Autoestima exagerada o grandiosidad.
- Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño).
- Más hablador de lo habitual o verborreico.
- Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
- Distraibilidad (p. ej. la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes).



- Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios, o sexualmente) o agitación psicomotora.
- Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej. enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).

C. Los síntomas no cumplen los criterios para el episodio mixto.

D. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave como para provocar deterioro laboral o de las actividades sociales habituales o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

E. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a la manía que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

### **1.2.5 Criterios para el episodio hipomaniaco**

A. Un período diferenciado durante el que el estado de ánimo es persistentemente elevado, expansivo o irritable durante al menos 4 días y que es claramente diferente del estado de ánimo habitual.

B. Durante el período de alteración del estado de ánimo, han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) y ha habido en un grado significativo:

1. Autoestima exagerada o grandiosidad.

2. Disminución de la necesidad de dormir (p. ej., se siente descansado tras sólo 3 horas de sueño).
  3. Más hablador de lo habitual o verborreico.
  4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
  5. Distraibilidad (p. ej., la atención se desvía demasiado fácilmente hacia estímulos externos banales o irrelevantes).
  6. Aumento de la actividad intencionada (ya sea socialmente, en el trabajo o los estudios o sexualmente) o agitación psicomotora.
  7. Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves (p. ej., enzarzarse en compras irrefrenables, indiscreciones sexuales o inversiones económicas alocadas).
- C. El episodio está asociado a un cambio inequívoco de la actividad que no es característico del sujeto cuando está asintomático.
- D. La alteración del estado de ánimo y el cambio de la actividad son observables por los demás.
- E. El episodio no es suficientemente grave como para provocar un deterioro laboral o social importante o para necesitar hospitalización, ni hay síntomas psicóticos.
- F. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los hipomaníacos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben diagnosticarse como trastorno bipolar II.

### 1.2.6 Criterios para el episodio mixto

A. Se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de 1 semana.

B. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para provocar un importante deterioro laboral, social o de las relaciones con los demás, o para necesitar hospitalización con el fin de prevenir los daños a uno mismo o a los demás, o hay síntomas psicóticos.

C. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej. una droga, un medicamento u otro tratamiento) ni a enfermedad médica (p. ej. hipertiroidismo).

Nota: Los episodios parecidos a los mixtos que están claramente causados por un tratamiento somático antidepresivo (p. ej., un medicamento, terapéutica electroconvulsiva, terapéutica lumínica) no deben ser diagnosticados como trastorno bipolar I.

## 1.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TB

Los síntomas del TB pueden aparecer también en otros trastornos psiquiátricos, por lo que es importante realizar un diagnóstico diferencial con diferentes patologías (Crespo Blanco, 2003).

Además, se sabe que el pronóstico del TB empeora con el retraso en el diagnóstico y, por consiguiente, en el establecimiento de un tratamiento adecuado (Meynard, 2008).

Hauser et al (2007) hacen una reflexión sobre la importancia de reconocer el TB de forma temprana, presentando una serie de consideraciones para la elaboración de una escala integradora que pudiera detectar los síntomas

precoces, con la cual las personas en situación de riesgo puedan ser identificadas e intervenidas oportunamente.

La posible presencia síntomas psicóticos en el TB puede llevar a confundir este trastorno con una esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo. La diferencia del TB con respecto a la primera patología es que en ésta no existen episodios afectivos recurrentes. Sin embargo, en relación al trastorno esquizoafectivo, la diferencia radica en que en este último hay períodos en los que el paciente presenta síntomas psicóticos aunque sin clínica de estado de ánimo deprimido, mientras que en el TB se dan ambos tipos de sintomatología. Además, en un estudio realizado con niños esquizofrénicos y con psicosis afectivas se concluye que los déficits sociales premórbidos son más marcados en la esquizofrenia que se inicia en la niñez y en la adolescencia que en otras psicosis afectivas (Hollis, 2003).

Durante muchos años, la distinción entre TB y esquizofrenia ha sido un campo complicado, pero las modificaciones de los criterios diagnósticos han desviado el interés hacia la diferenciación temprana entre depresión unipolar y depresión bipolar y entre las diferentes entidades del espectro bipolar (Villagrán, 2007).

También existe la posibilidad de que el TB se confunda con los cuadros mixtos, definidos por primera vez por Kraepelin como la existencia simultánea de sintomatología maníaca y depresiva, (Hilmmelhoich et al, 1976) y, debido a los episodios subafectivos, con los TP. Para distinguir correctamente las diferentes psicopatologías y diagnosticar adecuadamente el TB es importante tener en cuenta los períodos asintomáticos, los antecedentes familiares y la estacionalidad de la enfermedad.

En cuanto a las diferencias entre la depresión unipolar y la bipolar, en un estudio realizado por Forty et al (2008) se destacan como características clínicas asociadas a la depresión bipolar frente a la unipolar la presencia de psicosis, la variación de humor diurna y la hipersomnia, así como un mayor número de episodios depresivos de corta duración. La depresión bipolar es generalmente más severa que la unipolar, dando lugar a un mayor número de ingresos hospitalarios y causando más déficits a nivel social, lo que incrementa

la importancia de su diagnóstico precoz y el establecimiento de un tratamiento adecuado de forma temprana (Hirschfeld, 2004).

Asimismo, el diagnóstico diferencial debe centrarse también en las diferentes patologías médicas que pueden dar lugar a confusión en el diagnóstico y que se muestran en la Tabla I (Crespo Blanco JM, 2002).

**Tabla I: Enfermedades médicas en las que se debe realizar diagnóstico diferencia con el TB y pruebas exploratorias (Crespo Blanco, 2002)**

	<b>Enfermedad no psiquiátrica</b>	<b>Diagnóstico diferencial</b>
<b>Infecciones</b>	Encefalitis herpética Neurosífilis	Punción lumbar, RM Serología luética
<b>Metabólicas</b>	Enfermedad de Cushing Hipertiroidismo Hemodiálisis	Cortisol basal – Cortisol libre urinario TSH
<b>Neurológicas</b>	Esclerosis múltiple Parálisis general progresiva Corea de Huntington Síndromes postraumáticos Síndromes frontales  Tumores diencefálicos Metástasis cerebrales Lesiones cerebelosas	Anamnesis, RM Serología luética  Estudio genético Anamnesis, exploración neurológica Neuroimagen, exploración neurológica Neuroimagen, exploración neurológica Neuroimagen, exploración neurológica Neuroimagen, exploración neurológica

---

Fuente: Comité de consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales, 1999

---

Finalmente, en la Tabla II se muestran una serie de sustancias que deben ser tenidas en cuenta, ya que pueden llegar a desarrollar un TB secundario a su consumo (Crespo Blanco JM, 2002).

**Tabla II: Fármacos que con mayor frecuencia pueden provocar o desencadenar cuadros maniformes**

<b>Sustancias involucradas en el TB secundario a su consumo</b>
---

Anabolizantes
---------------

Antiparkinsonianos
--------------------

Antidepresivos
----------------

Corticoides
-------------

Estimulantes del SNC
----------------------

Tuberculostáticos
-------------------

Fuente: Comité del consenso de Catalunya en Terapéutica de Trastornos Mentales, 1999
---

### 1.4 OTRAS CONSIDERACIONES SOBRE EL TB

El TB es un trastorno psiquiátrico crónico con un curso variable y un impacto significativo para el paciente a nivel social, ocupacional, de funcionamiento general y de bienestar (Revicki et al, 2005a; Revicki et al, 2005b). Todo ello hace que el diagnóstico psiquiátrico muchas veces sea un proceso dinámico y susceptible de cambios.

Se trata de un trastorno discapacitante que en muchas ocasiones se diagnostica tarde. Su abordaje ha sido clásicamente farmacológico, fundamentalmente con la utilización de litio, aunque en los últimos años se ha demostrado que su combinación con distintos tratamientos psicológicos permite una mejoría significativa en estas personas (Becoña y Lorenzo, 2001). Para evitar retrasos en el diagnóstico y acelerar la consecuente pauta de los tratamientos apropiados para la enfermedad es fundamental desarrollar una entrevista clínica adecuada (Ruiz de la Hermosa Gutiérrez et al, 2007).

Los estudios longitudinales permiten saber que los síntomas del TB siguen un curso inexorablemente constante que se acompaña de un aumento progresivo

de la vulnerabilidad a la repetición, déficits neuropsicológicos y disfunción a nivel psicosocial (McIntyre et al, 2006).

En el TB lo que se intenta es que el paciente consiga tener una mejor calidad de vida mejorando su bienestar. El concepto de bienestar se define teniendo en cuenta tres dimensiones básicas: la sintomatología, el funcionamiento del paciente y el cambio en la fisiopatología (Keller et al, 2003).

La impulsividad, definida en el DSM-IV-TR como el desarrollo de actividades con riesgo excesivo, constituye uno de los síntomas de la hipomanía característica del TB-II, pero además los resultados sugieren que el rasgo de impulsividad puede ser una característica fundamental de ese subtipo de la enfermedad (Benazzi, 2007).

Este trastorno presenta altas tasas de comorbilidad, siendo los trastornos por ansiedad y por pánico y el abuso de sustancias las patologías psiquiátricas más habitualmente asociadas con el TB (Emilien et al, 2007; Nery-Fernandes et al, 2009). Cuando existe una comorbilidad entre el TB y la dependencia de alcohol, es posible que los déficits cognitivos presenten una mayor severidad, por lo que es interesante estudiar esas alteraciones cognitivas a fondo para mejorar su estado (Lewy et al, 2008). Nery et al (2008) consideran que los pacientes bipolares manifiestan una estructura de la personalidad diferente a los controles sanos y que la comorbilidad psiquiátrica (con alcohol y abuso de sustancias) en este trastorno se asocia con rasgos específicos de personalidad, algo que podría indicar que ésta media el fenómeno de la comorbilidad en el TB. Existe un alto grado de comorbilidad entre el abuso de sustancia y ambos subtipos del TB, siendo más alto en el TB-I (Strakowski y del Bello, 2000a; Cerullo y Strakowski, 2007). La comorbilidad con el abuso de sustancias ha sido asociada también con un índice más elevado de intentos autolíticos en pacientes con TB. Se piensa que esta relación puede tener un origen genético y/o ser explicada por la gravedad de la enfermedad o el rasgo de impulsividad (Dalton et al, 2003).

Los pacientes con TB a menudo pueden presentar ansiedad asociada así como abusos de sustancias y, en un menor grado, TCA (McElroy et al, 2001). Carter

et al (2003) han observado que los pacientes cuyo episodio de TB-I o TB-II se inició antes de los 18 años de edad, existe una mayor frecuencia de trastornos de ansiedad de ciclo rápido, intentos de suicidio, abuso de sustancias y comorbilidad en el eje I, comparados con los pacientes en los que el primer episodio tuvo lugar después de esa edad. Sasson et al (2003) consideran además que la presencia de ansiedad puede inducir a la aparición de la manía.

La comorbilidad normalmente se asocia con subtipos más severos del TB, una edad de inicio inferior (McElroy et al, 2001), la intensificación de síntomas, probabilidad de repetición, dificultad para la recuperación sintomática y funcional, índice de suicidio, disminución de la respuesta al tratamiento farmacológico y de la calidad de vida de estos pacientes. Algunos ejemplos son la migraña, enfermedades pulmonares, cardiovasculares, cerebrovasculares e infecciosas (McElroy et al, 2001; Low et al, 2003).

Otro grupo de investigadores plantean la hipótesis de que los pacientes con trastornos afectivos (pacientes con un EDM o manía) zurdos presentan más con la comorbilidad con migrañas y con rasgos bipolares suaves (Fasmer et al, 2008).

Existen autores que defienden que el riesgo cardiovascular es alto en los pacientes con TB, siendo asociado con la edad, el IMC y el síndrome metabólico (García-Portilla et al, 2008).

Se cree que los déficits a nivel neuropsicológico en pacientes deprimidos con los deberían ser tenidos en cuenta como un factor de riesgo importante en los casos donde existen intentos autolíticos severos (Keilp et al, 2001).

En los pacientes bipolares la tasa de suicidios es elevada, situándose la cifra aproximadamente entre un 20 y un 30% (Simon et al, 2007). En España, se estimó que entre el 10 y el 15% de los pacientes con TB murieron por suicidio (López-Ibor, 2003). Se piensa que la tendencia suicida en algunos pacientes con TB se asocia con la impulsividad, manifestada como una predisposición a emitir respuestas rápidas e imprevistas (Swann et al, 2005). Además se está planteando que la intervención psicosocial pueda ser considerada como una



posible medida preventiva para ese disminuir ese riesgo (Fountoulakis et al, 2008).

En cuanto al consumo de tabaco, los individuos con TB presentan tasas más elevadas de consumo de cigarrillos, así como de déficits cognitivos en comparación con la población general (Law et al, 2008).

Biederman et al (2004) habla de una alta prevalencia de comorbilidad entre el TDAH y el TB. En un estudio realizado por Sentissi et al (2008) se demuestra que la presencia de TDAH en pacientes con TB predice un funcionamiento social considerablemente bajo, así como la capacidad de adaptación disminuida con respecto a pacientes con TB sin TDAH.

Un estudio reciente, en el que se controlaron los factores potenciales de confusión incluyendo la historia de trauma o abuso severos en la infancia, señala que el inicio temprano del TB incrementa la probabilidad de desarrollar un TLP comórbido (Goldberg y Garino, 2009).

Se cree también que durante la menopausia las mujeres con TB experimentan un aumento de la clínica depresiva, comparado con hombres de la misma edad e incluso con mujeres y hombres jóvenes con TB. Sin embargo, sería importante investigar más a fondo sobre la influencia de la transición a la menopausia y las hormonas sobre el estado de ánimo, para mejorar los resultados en la práctica clínica con las mujeres que padecen este trastorno (Marsh et al, 2009).

Se cree que los déficits en el desarrollo (principalmente en cuanto al lenguaje, a nivel motor y social) tienen influencia sobre los trastornos del estado de ánimo, ya que los niños con antecedentes de ese tipo en el neurodesarrollo presentan una sintomatología más marcada. Estos antecedentes están sobrerrepresentados en el inicio temprano del TB en comparación con el de la depresión unipolar (Sigurdsson et al, 1999). Sin embargo, para Cannon et al (2002) la influencia del neurodesarrollo sobre la enfermedad parece ejercer una mayor influencia en la esquizofrenia que en el TB.

Asimismo, se ha constatado que el TB se encuentra entre las diez causas más incapacitantes de las personas en el mundo junto con la depresión, el abuso de alcohol y la esquizofrenia.

Dickerson et al (2004) han realizado un estudio donde intentan identificar las variables asociadas con el estatus profesional entre personas con TB, encontrando correlación con el funcionamiento cognitivo, la memoria auditiva inmediata, la severidad de los síntomas total, la historia de hospitalizaciones y la educación familiar. Se considera importante realizar programas de orientación vocacional para evaluar mejor el potencial de trabajo y estudiar los factores predictores de los resultados relacionados con el mismo, ya que los pacientes con TB presentan un fuerte impacto en la habilidad para encontrar y mantener un empleo (Bowden et al, 2005).

Aunque en nuestro estudio no hemos evaluado la calidad de vida percibida por el paciente varios estudios cuantitativos han examinado la relación entre la misma y el TB, indicando generalmente que la calidad de vida percibida es baja en los pacientes con TB. Sin embargo, hay poca investigación cualitativa dirigida a describir las propias experiencias de los pacientes y el impacto sobre su calidad de vida. En un estudio basado en lo anterior, se concluye que la mayor parte de los individuos entrevistados declaraban que el TB tenía un efecto negativo profundo sobre su calidad de vida, concretamente en las áreas de educación, vocación, economía, y relaciones sociales e íntimas (Michalak et al, 2006).

Se considera que con los pacientes con TB que experimentan una calidad de vida a nivel físico y mental baja, incluso durante la fase eutímica, se debería intentar ejercer un control óptimo de síntomas depresivos así como la disponibilidad de apoyo social para mejorar su bienestar (Gutiérrez-Rojas et al, 2008). Maina et al (2007) indican que el TB-II se asocia con una calidad de vida relacionada con una salud más baja, incluso durante los períodos prolongados de eutimia y excluyendo síntomas residuales.

Los pacientes bipolares muestran un rendimiento global y un bienestar inferiores incluso durante la fase estable del trastorno. Debido al enorme

impacto del TB en muchas áreas de su vida, resultaría interesante determinar los factores de pronóstico relacionados con la calidad de vida de los pacientes, dado que ello resultaría de ayuda a la hora de diseñar las diferentes intervenciones clínicas (Sierra San Miguel et al, 2005).

Asimismo, no existen todavía muchos datos sobre el impacto de los psicofármacos en la calidad de vida de los pacientes con TB (Michalak et al, 2008).

Sin embargo, la calidad de vida subjetiva no puede reflejar con exactitud el estado de resultado funcional de manera objetiva, debido a la disminución de la introspección, la desmoralización o los cambios con el tiempo de la esperanza de vida futura (Goldberg y Harrow, 2005). Algunos autores consideran que los síntomas depresivos, aunque cuando son de intensidad baja, son fuertes predictores de la calidad de vida percibida por los pacientes (Dias et al, 2008b).

En otro estudio se comparan las respuestas cognitivas de pacientes bipolares al fracaso y al éxito, teniendo en cuenta algunas variables como tendencia a acatar normas estrictas, la capacidad de autocrítica y la generalización del fracaso y autoestima. Se ha encontrado que las respuestas al fracaso pueden estar asociadas con la historia previa de depresión, mientras que las respuestas al éxito a un mayor riesgo general para la manía (Eisner et al, 2008).

En cuanto al ámbito familiar, por ejemplo, la adaptación de la familia a la enfermedad es un proceso dinámico y progresivo. Se considera que las enfermedades crónicas psiquiátricas y neurológicas puedan causar algunas dificultades específicas en la funcionalidad de la familia (Unal et al, 2004).

Hasta el momento hubo una consideración limitada sobre la naturaleza de los factores de riesgo psicosociales que podrían estar presentes en las personas descendientes de padres bipolares y de cómo estos factores podrían aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad (Jones y Bentall, 2008).

Se considera que los mejores predictores del funcionamiento pobre a nivel psicosocial en el TB-II son los síntomas subclínicos depresivos, el inicio

temprano de la enfermedad y los déficits en la función ejecutiva (Torrent et al, 2006). En una comparación entre una muestra de pacientes con TB deprimidos y otra en fase eutímica se ha encontrado el funcionamiento era similar en ambos grupos, excepto la fluidez verbal que era inferior en el grupo deprimido. Por otra parte, la menor fluidez verbal se ha relacionado con un funcionamiento social pobre, medida a través de la EEAG en pacientes eutímicos, lo que destaca la necesidad de realizar más estudios longitudinales. (Martínez-Arán et al, 2002b).

La mayoría de los estudios sobre la calidad de vida de los pacientes con TB indican que presentan alteraciones en sentido negativo, incluso durante la fase eutímica. Una vez más, algunos autores sugieren a estudios futuros que contemplen la investigación más longitudinal y el desarrollo de una medida específica para la calidad de vida de los pacientes (Michalak et al, 2005a; Michalak et al, 2005b).

En pacientes con esquizofrenia, se ha relacionado la calidad de vida con los niveles de psicopatología, mientras que en pacientes con TB se ha relacionado tanto con la psicopatología como con los déficits neurocognitivos (Brissos et al, 2008b). De hecho, en la actualidad se considera que el déficit cognitivo en los pacientes con TB se puede relacionar con un peor ajuste en la calidad de vida de éstos (Leal et al, 2007; Brissos et al, 2008a).

En cuanto al ámbito laboral, existen estudios que encontraron que el TB en la población trabajadora puede tener un efecto significativamente negativo sobre las relaciones en el trabajo, el absentismo laboral y el funcionamiento en general, que puede conducir a gastos sustanciales. Esto lleva a pensar que existe una necesidad de crear iniciativas en el ámbito laboral para controlar la salud y los costes de las consecuencias del TB en la población activa en ese ámbito (Dean et al, 2004; Gardner et al, 2006; Laxman et al, 2008). Torrent et al (2007) señalan que el trastorno esquizoafectivo, por ejemplo, se asocia a un mayor daño neurocognitivo que el TB sin psicosis y también presenta más dificultades a nivel ocupacional.

Algunos estudios han comparado la conciencia de enfermedad y las funciones neuropsicológicas en los pacientes con TB y esquizofrénicos. Los resultados sugieren que las diferencias en la conciencia general de enfermedad pueden ser explicadas por la severidad de la sintomatología y la función de la memoria de trabajo (medida a través de la prueba de dígitos del WAIS) más que por el diagnóstico específico. Esto sugiere que la conciencia de la enfermedad debe considerarse como un aspecto multidimensional (Varga et al, 2007). Otros autores consideran que las relaciones varían entre las diferentes dimensiones de conciencia de enfermedad y las capacidades de la función neurocognitiva, especialmente FE, en pacientes bipolares en remisión (Yen et al, 2008).

En cuanto a la autopercepción de los pacientes se considera que presentan un sentimiento ambivalente en cuanto a la adhesión de medicación, ya que perciben que, independientemente de lo que ellos hagan, el proceso desembocará en un contexto de prejuicio, pérdidas y limitaciones en varias esferas de la vida diaria (Miasso et al, 2008).

Algunos autores consideran que la psicoeducación es la intervención más importante dentro del ámbito psicosocial (Fountoulakis et al, 2007). En cuanto a este tema, se ha realizado un estudio con pacientes incluidos en un grupo sobre las perspectivas de los mismos sobre la psicoeducación. Los hallazgos indican que las principales son la alianza terapéutica creada con los profesionales de salud mental y la necesidad de una estrategia de tratamiento que acerque al propio individuo a su enfermedad (O'Connor et al, 2008). Algunos autores consideran que los programas de psicoeducación son útiles para aumentar la adherencia al tratamiento, el cumplimiento en la toma de la medicación, evitar las recaídas y enseñar al paciente a identificar los síntomas que sugieren la aparición de un nuevo episodio maníaco o depresivo (Colom y Panicali, 2006a). Un estudio realizado por Even et al (2007) ha concluido que los pacientes de mayor edad y con menor nivel educativo son los que tienen menos conocimiento sobre su tratamiento, y aquéllos con un lugar de control más externo, eran los que mostraban menos disponibilidad para participar en programas psicoeducativos.

A raíz de otro estudio donde se ha utilizado el DAS, se considera que los pacientes bipolares presentan una actitud negativista durante las fases maníacas, reflejando una sobrecompensación para la depresión. Las conclusiones apoyan datos clínicos que indican la existencia de cogniciones depresivas independientemente de la presencia de síntomas maníacos (Goldberg et al, 2008).

Algunos autores proponen en ese sentido intervenciones multicomponentes, incluyendo la psicosocial, enfocadas a la evaluación y la mejora de la adhesión a la medicación debido a la asociación de la no adhesión con índices más altos de recaídas, de hospitalizaciones y gastos de asistencia médica más elevados entre la gente con este trastorno (Depp et al, 2008).

También se ha planteado la importancia de la psicoeducación como un tratamiento adjunto a la psicofarmacología en el TB, con el objetivo de caracterizar los efectos de ese tratamiento sobre la calidad de vida percibida (Michalak et al, 2005b).

### **1.5 EPIDEMIOLOGÍA**

En un estudio centrado en analizar las diferencias de género se encontró que no existen diferencias significativas entre hombres y mujeres en cuanto a edad de inicio del trastorno, número de episodios y sintomatología. Sin embargo, hubo más hombres que mujeres que referían haber padecido un episodio de manía al inicio del TB-I, así como mayores tasas de abuso o dependencia de alcohol, cannabis, juego patológico y trastorno de conducta en hombres, además haber padecido más «problemas conductuales» y una mayor «incapacidad para mantener una conversación» durante la manía. Las mujeres, por su parte, mostraron tasas más altas de TCA comórbidos, variaciones de peso y del apetito e insomnio de mantenimiento durante la fase depresiva. (Kawa et al, 2005).

Se cree que las mujeres bipolares pueden tener más episodios depresivos y pueden estar más predispuestas a sufrir un episodio mixto en comparación con los hombres. Asimismo, presentan un riesgo alto a padecer episodios durante la etapa de postparto. Para profundizar en este tema, serían necesarios más estudios longitudinales teniendo en cuenta el sexo de los pacientes (Leibenluft, 1996).

En cuanto a la edad de aparición del trastorno existen datos que confirman que el inicio temprano, antes de los 19 años, puede estar asociado en algunos casos con el abuso o dependencia de sustancias comórbido (Ernsta et al, 2004).

Kessing (2006) realizan un estudio sobre las diferencias en los subtipos diagnósticos del TB según el ICD-10 entre pacientes con primer contacto con profesionales de salud mental después de los 50 años de edad y pacientes cuyo contacto ocurrió con anterioridad a esa edad. Los pacientes bipolares que eran mayores de 50 años en el primer ingreso hospitalario presentaron menos episodios psicóticos de manía y una mayor frecuencia de episodios depresivos graves con síntomas psicóticos que los pacientes más jóvenes.

En otro estudio realizado por Kassem et al (2006) se encontró que la polaridad al inicio del TB se asocia significativamente a la herencia familiar y a ciertos indicadores clínicos, que pueden contribuir a la correcta discriminación de los subtipos más homogéneos del TB.

En Europa la prevalencia del TB es de aproximadamente 21.000.000 personas con un coste anual de superior a 100 billones de euros (Olesen et al, 2006), siendo la enfermedad mental que supone un mayor gasto en el ámbito de la salud.

En cuanto a la población mundial, la prevalencia se sitúa entre un 1% y un 2% de la población (Journal of neurology, neurosurgere & psychiatry, 2006).

Perälä et al han realizado recientemente una serie de encuestas a una amplia muestra de personas mayores de 30 años de la población general con el fin de

establecer la prevalencia de los trastornos psicóticos y bipolares tipo I durante la vida, siendo la cifra de 0,24% para el TB-I (Perälä et al, 2007).

### 1.6 NEUROBIOLOGÍA DEL TB

Para comprender cómo es la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y del TB debemos tener en cuenta una explicación global centrada en los diferentes niveles implicados en la enfermedad, que van desde alteraciones moleculares, desregulación de la neurotransmisión, neuroendocrinología y neuroinmunología, hasta manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales. A través de la interacción entre dichos niveles se puede explicar la fisiopatología del TB. Manji y col. han desarrollado un esquema explicativo de este proceso que se muestra en la Figura 1 (Modelo de Manji et al, 2000; modificado por Zandio et al, 2002)

En el siguiente esquema se representan los distintos niveles fisiopatológicos implicados en la depresión y nos sirve de base para ir desarrollando los diferentes niveles de la disfuncionalidad a nivel neurobiológico presentes en la misma. Los síntomas, en este caso, son la última expresión de las alteraciones que se producen en los distintos niveles fisiopatológicos causantes de la depresión. Las alteraciones se expresan en función de varios factores como son la afectividad (tristeza), la cognición (desesperanza), la psicomotricidad (inhibición) y la conducta (hipoactividad) (Zandio et al, 2002).



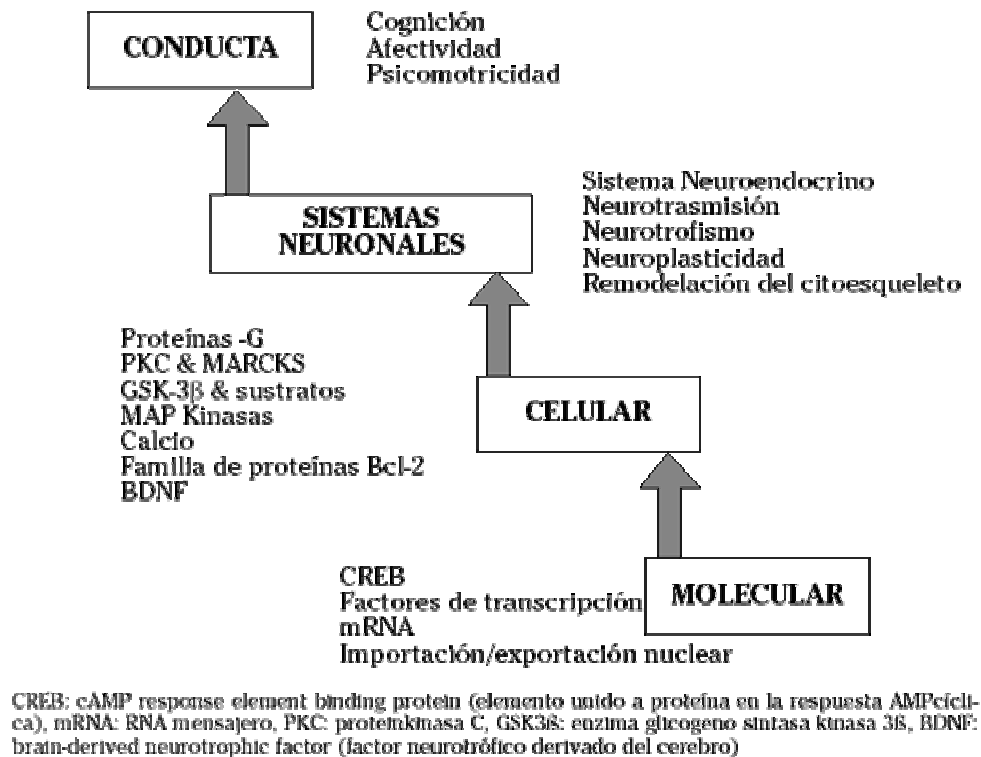


Figura 1: Fisiopatología de los trastornos afectivos (Zandio et al, 2002)

### 1.6.1 Indicadores genéticos

Pese a que todavía se desconocen las bases etiopatogénicas del TB, cada vez existen más datos que evidencian un origen genético de éste. Los esfuerzos para identificar genes de susceptibilidad específicos se complican por la genética propia de la enfermedad y su complejidad fenotípica (Smoller et al, 2007).

Los estudios de segregación, familias y adopción documentan que esta patología presenta una heredabilidad superior al 75 %; con concordancias de aproximadamente el 40 % en gemelos monozigóticos y del 5 % en dizigóticos (Kendler et al, 1995; Kieseppä et al, 2004).

Además en esta enfermedad existe una agregación familiar (Askland, 2006). El riesgo del TB de la población general es de aproximadamente un 1%, llegando

a ser de un 7 % en los familiares de primer grado de los sujetos afectados (Kelsoe, 2003).

El TB pertenece al grupo de las denominadas enfermedades complejas, que son aquellas que no responden a un patrón de herencia mendeliano, sino que van a estar determinadas por la interacción de un gran número de genes (epistasia) de efecto menor, y que a su vez interaccionan con el ambiente (ambisoma). Cuando la combinación de sus efectos supere un valor crítico, será cuando el trastorno se hará manifiesto (Gottesman & Shields, 1967). En este modelo de “alelos comunes”, muchos de los alelos de vulnerabilidad estarán extensamente distribuidos en la población, de forma que por término medio los individuos no afectados tendrán no uno sino varios alelos de los que consideramos “bipolares”. Distintas combinaciones de estos alelos nos podrían conducir a la distinta sintomatología presentada por los pacientes bipolares (TB-I/TB-II, presencia de psicosis, ciclado rápido, etc.).

La selección de genes candidatos se centra en vías neurobiológicas ya implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad de forma directa o indirecta a través del mecanismo de acción de los fármacos empleados; o en regiones del genoma previamente asociadas por estudios de ligamiento. Entre estas últimas, las más prometedoras se encuentran en los cromosomas 18p (Berrettini, 1998); 18q, 12q24, 4p, 21q (Nurnberger & Foroud, 2000b; Berrettini, 2000; Cassidy et al, 2002); 15q26 (McAuley et al, 2008; Vazza et al, 2007); 6p, 16p (Jones et al, 2007); 13 q, 22q (Badner & Gershon, 2002); y 3p14.

Entre las rutas más estudiadas encontramos la GABAérgica, la colinérgica y los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos (Serretti & Mandelli, 2008; Kato, 2007). De acuerdo con el criterio anterior, algunos de los genes candidatos estudiados en esta patología son GAD, GABRA5 ( Papadimitriou et al, 1998), CHRNAs, transportador de serotonina (5HTT) (Cho et al, 2005), TPH2, COMT (Hosak, 2007) o DRD4; y otros como el de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) ( Merikangas et al, 2002). En los últimos años también ha surgido un interés por los genes reguladores del ritmo circadiano (CLOCK), característica alterada en esta patología (Lamont et al, 2007). Otros de los genes más investigados, y con los que se ha obtenido una mayor asociación

hasta el momento (Carter, 2007; Kato, 2007), son factores de crecimiento como el BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro) (Kozisek et al, 2008; Post, 2007) o NRG1 (neuregulina 1) (Owen et al, 2007); de señalización intracelular como GSK3 (Joje & Roh, 2006); y otros como DISC1 (Chubb et al, 2008), DAOA (G72) (Abou et al, 2006; Detera-Wadleigh & McMahon, 2006), MAOA (Furlong et al, 1999; Preisig et al, 2000), o el gen de MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) (Zintzaras, 2006; Gilbody et al, 2007). Un elevado número de estos genes parece ser común al TB y a la esquizofrenia (Kato, 2007).

En la actualidad ya se ha probado la existencia de un patrón de expresión alterado de muchos de estos genes en el cerebro de los sujetos patológicos.

### **1.6.2 Indicadores fisiológicos**

Hasta hace poco la forma más fiable de conocer los cambios moleculares cerebrales era estudiar cerebros postmórtem, lo que no permitía el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad por parte del clínico. No ha sido hasta comienzos del pasado año cuando se han podido detectar los primeros biomarcadores en sangre asociados a la gravedad de los síntomas de los trastornos afectivos. Entre los candidatos hay genes relacionados con la mielinización, y la señalización de factores de crecimiento (Le-Niculescu et al, 2008).

### **1.6.3 Indicadores de vulnerabilidad**

La vulnerabilidad es el riesgo aumentado a sufrir la enfermedad como resultado de la interacción de los factores genéticos propios del individuo y a su exposición a estresores ambientales. Estos indicadores se pueden expresar a distintos niveles: biológico, neurofisiológico, neuroanatómico o comportamental (Berner, 2002).

De acuerdo con Nuechterlein, estos indicadores pueden ser de tres tipos: estables, mediadores de la enfermedad (en función de la sintomatología del momento), o de episodio (Nuechterlein, 1987). Los primeros, cuando se les aplican algunos otros criterios como la heredabilidad, una mayor frecuencia en familiares de primer grado que en la población general (aunque debe ser también medible en esta), la especificidad y la cosegregación, son los denominados endofenotipos (EF) (Hasler et al, 2006).

El número de genes implicados en los endofenotipos (EF) es menor que el que subyace al síndrome. Los EF permiten identificar los rasgos superiores que responden a los fenotipos clínicos, así como las consecuencias biológicas inferiores que son consecuencia de los genes. Puesto que un conocimiento más profundo de estos EF conllevaría una facilitación para los estudios genéticos, y con ello un paso en el conocimiento de esta patología, en los últimos años muchos estudios se están centrando en la identificación de marcadores de vulnerabilidad. Podríamos clasificarlos en cuatro categorías:

- **EF de función cerebral:** onda p50 ( Martin et al; Schulze et al, 2007; Sánchez-Morla et al, 2008; Hall et al, 2007), onda p300 ( Hall et al, 2007; O'donnell et al, 2004; Pierson et al, 2000), movimientos sacádicos (Martin et al, 2007a; Katsanis et al, 1997) y movimiento ocular de seguimiento lento (Kathmann et al, 2003), deterioro cognitivo leve (Christensen et al, 2006), función ejecutiva (Antila et al, 2007a; Bora et al, 2007; Szoke et al, 2006; Zalla et al, 2004; Doyle et al, 2008), velocidad psicomotora (Bora et al, 2007), cambio de set atencional (Clark et al, 2005a) y pérdida de inhibición (Mur et al, 2007; Bora et al, 2009); atención sostenida (Hasler et al, 2006; Bora et al, 2007; Burdick et al, 2006; Gotlib et al, 2005; Clark et al, 2005a); memoria visual y verbal (Savitz et al, 2007a; Kieseppä et al, 2005), fluidez verbal; déficit de reconocimiento emocional facial (Brotman et al, 2008); déficit cognitivo tras depleción con triptófano ( Hasler et al, 2006; Sobczak et al, 2003; Sobczak et al, 2002; Quintin et al, 2001); inestabilidad del ritmo circadiano (Hasler et al, 2006); trastornos del pensamiento (Osher &

Bersudsky, 2007); inestabilidad del autoestima y el afecto (Knowles et al, 2007); temperamento ciclotímico (Chiaroni et al, 2005); desmodulación de la motivación y la recompensa (Hasler et al, 2006).

- **EF de estructura cerebral:** anomalías en materia blanca (Hasler et al, 2006; Frazier et al, 2007; Hajek et al, 2005); disminución del volumen de cíngulo anterior (Hasler et al, 2006); anomalías volumétricas de córtex prefrontal subgenual, estriado, y quizá en hipocampo y amígdala (Hajek et al, 2005).
- **EF por provocación (challenge) de síntomas:** sensibilidad a psicoestimulantes, sensibilidad colinérgica o respuesta ante privación de sueño (Hasler et al, 2006).
- **Otros EF:** sensibilidad de la melatonina a la luz (Hallam et al, 2006; Nurnberger et al, 2000a); tiroiditis autoinmune (Vonk et al, 2007).

## 1.7 HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS EN EL TB

Todavía existe relativamente poca investigación dedicada a delimitar las anomalías en el sistema neural subyacente del TB (Blumberg et al, 2002). A continuación, en la Figura 2, se exponen algunas de las áreas de la corteza cerebral que están implicadas en el TB.

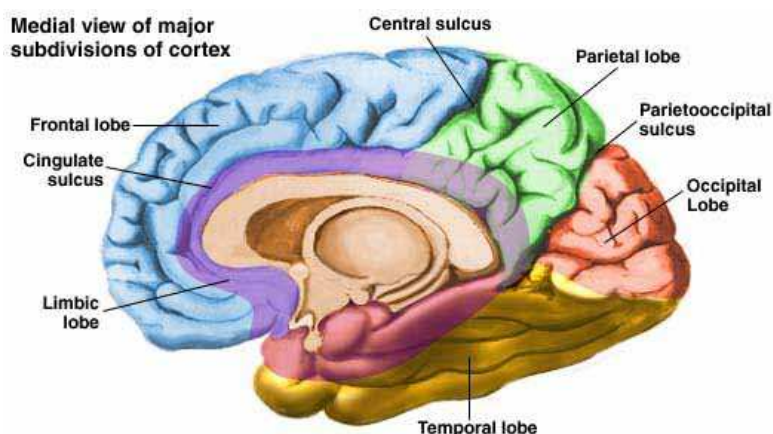


Figura 2: Representación de las áreas del cerebro

Se han observado alteraciones en cuanto a la citoarquitectura en el cíngulo anterior y la CPF, que se caracterizan por una disminución en la densidad de glía, además de reducciones en el tamaño y la densidad de algunas poblaciones neuronales, acompañadas por variaciones en los índices de los terminales sinápticos y las dendritas (Harrison, 2002). En un estudio reciente donde se ha utilizado imagen morfométrica cerebral en pacientes con TB, se ha encontrado atrofia en la materia gris, especialmente en el área prefrontal (Liao et al, 2008).

Se han encontrado diversas alteraciones neuroanatómicas en los cerebros de pacientes con TB analizados a través de técnicas de neuroimagen, tales como pérdida de sustancia gris, ventrículos agrandados, zonas hiperintensas, además de alteraciones en el volumen de los GB, de las estructuras laterales y

mediales del lóbulo temporal (amígdala, hipocampo y tálamo) y de algunas regiones corticales, como la CPF dorsolateral o la corteza cingular (Strakowski et al, 1999; Beyer y Krishnan, 2002). Soares y Mann (1997) consideran que el tercer ventrículo, en concreto, está aumentado, así como el cerebelo y el lóbulo temporal que se encuentran disminuidos.

En otro estudio que examina la relación entre el control inhibitorio y la estructura cerebral para entender la fisiopatología del TB-I, se encuentra que en el caso de los controles existe una correlación positiva entre la mejor ejecución y el volumen de materia gris en las regiones dorsal y ventral prefrontales corticales. Sin embargo, en los pacientes el mejor control inhibitorio correlaciona positivamente con el volumen de materia gris en las regiones derechas parietales corticales, lo que podría indicar una participación de manera compensatoria de la corteza parietal en el TB-I (Haldane et al, 2008).

Brambilla et al (2002) han desarrollado un estudio para comprobar las conclusiones anteriores sobre el contenido de sustancia gris en la CPF subgenual en pacientes con trastornos del estado de ánimo, encontrando que no había ninguna diferencia significativa en los volúmenes de la corteza en pacientes eutímicos ni en pacientes con o sin antecedentes de la enfermedad, ni tampoco en bipolares comparados con controles o entre pacientes no medicados y los tratados con litio.

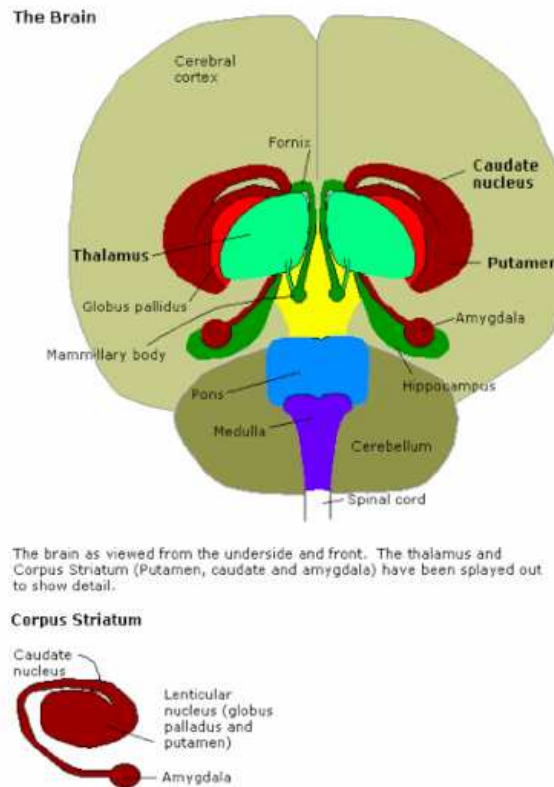
Sharma et al (2003) han hallado cambios estructurales en la CPF subgenual en el TB, especialmente en pacientes con antecedentes familiares y diferencias en la función frontal cortical asociadas a la afectividad y al déficit atencional.

En otro estudio realizado con RMTD para examinar la sustancia blanca prefrontal en pacientes con TB se sugiere la presencia de una pérdida de continuidad de los haces prefrontales de sustancia blanca, lo que puede contribuir a la patología cortical prefrontal de estos pacientes (Adler et al, 2004a).

Se cree también que en el TB existen anomalías en la integridad estructural del cíngulo anterior y en sus áreas de conexión de la sustancia gris corticolímbica,

lo que implica la existencia de anomalías en las conexiones de la sustancia blanca (Wang et al, 2008).

Se ha encontrado una asimetría a nivel cortical, fundamentalmente en el sistema límbico de los pacientes bipolares (Liao et al, 2008) (véase Figura 3).



**Figura 3: Representación del Sistema Límbico**

En estudios post mortem se ha encontrado una reducción en los volúmenes del nucleus accumbens izquierdo, el pallidum derecho y izquierdo, y el putamen derecho (Baumann, 1999). Además, también a través de ese tipo de estudios se ha observado una menor densidad de células de la glía, así como de neuronas en la CPF dorsal anterolateral, el giro cingulado anterior subgenual, la corteza orbitofrontal y la CPF subgenual en los pacientes con TB (Ongur et al, 1998; Cotter et al, 2001; Rajkowska et al, 2001).



Hwang et al (2006) han analizado las diferencias en la forma de las cabezas caudadas y el putamen (véase Figura 3) entre pacientes con TB tratados y no tratados y sujetos de comparación sanos utilizando las técnicas SPHARM, sugiriendo que los pacientes con TB no tratados tienen diferencias de forma en el estriado, en relación con los sujetos sanos. Sin embargo, en otra investigación se ha encontrado que los volúmenes de las estructuras del estriado no eran significativamente diferentes en los pacientes comparados con los controles, aunque existe una relación inversa de los pacientes entre la edad y el tamaño del caudado (derecho y izquierdo) y del putamen izquierdo (Sanches et al, 2005).

Asimismo, se ha observado que los cerebros de niños y adolescentes con TB ya presentan menores volúmenes del cíngulo, lo que sugiere que estas anomalías pueden estar presentes ya incluso en el principio del curso de la enfermedad (Kaur et al, 2005). Sassi et al (2004) han encontrado que los pacientes con TB que seguían un tratamiento farmacológico presentaron un menor tamaño del cíngulo izquierdo anterior comparado con sujetos sanos y con pacientes con TB que tenían pautado tratamiento con litio.

Los métodos de análisis estructurales utilizados en la RM proporcionan una buena oportunidad para identificar algunas alteraciones neuroanatómicas específicas del TB (Lyoo et al, 2006). Si nos basamos en estas pruebas estructurales se han encontrado también algunas anomalías en el cerebro de las personas con TB tales como una mayor densidad de sustancia blanca (dos Santos et al, 2008; Zanetti et al, 2008; Bruno et al, 2008; Sussmann et al, 2009), algo que se encuentra incluso en pacientes jóvenes con TB de primer episodio (Botteron et al, 1992), el aumento a nivel ventricular (Swayze et al, 1990; Strakowski et al, 1993), atrofia cortical y diferencias en el lóbulo frontal y estructuras del hipocampo (Norris et al, 1997). También existe una disminución en los volúmenes de las estructuras del lóbulo temporal intermedio (Blumberg et al, 2003; Strakowski et al, 2000b). La diferencia de tamaño de la amígdala es visible incluso si se comparan pacientes eutímicos con pacientes esquizofrénicos o sujetos controles (Altshuler et al, 2000) y se dan fundamentalmente en la amígdala izquierda (Strakowski et al, 2002; Brambilla et al, 2003; Brambilla et al, 2005; Hajek et al, 2008). Se cree además que la

amígdala aumenta en tamaño en función del nivel de actividad ante estímulos externos emocionales (Brambilla et al, 2008).

Sin embargo, algunos estudios han concluido que el volumen de materia gris de la amígdala disminuye en los jóvenes y adolescentes con TB (Blumberg et al, 2003; 2005), siendo especialmente menor en la amígdala izquierda (Hajek et al, 2008).

Al comparar la neuropatología del TB y la esquizofrenia se encuentra que a nivel neuromorfológico en el TB hay una disminución a nivel neuronal y en la densidad de la glía, asociada con la hipertrofia glial, diferenciándose de la esquizofrenia, donde hay una elevación en la densidad neuronal. En el caso del TB la reducción celular que se produce se asemeja más a lo sucedido en el TDM (Rajkowska et al, 2002).

En otras investigaciones donde también se ha utilizado RM se ha encontrado que el promedio de los volúmenes del lóbulo temporal era menor incluso en los pacientes con TB en fase eutímica, aunque esto no pudo ser atribuido a una estructura anatómica específica. Además, en otro estudio se han encontrado lesiones profundas en la sustancia blanca presentes en n 10% de los pacientes pero en ninguno del grupo control (El-Badri et al, 2006), así como también una hiperintensidad de la sustancia blanca en pacientes con un inicio tardío de la enfermedad. Estas conclusiones pueden ayudar a explicar las distinciones a nivel fisiopatológico entre el TB que surge de forma precoz y el de inicio tardío (Tamashiro et al, 2007).

En otro estudio reciente con pacientes deprimidos y pacientes eutímicos se ha visto que los volúmenes anormales de la corteza orbitofrontal no son una característica generalizada del TB, sino que pueden estar asociados con determinadas características clínicas de la enfermedad, como es la sintomatología de tipo depresivo, de manera que cuanto mayor es dicha sintomatología menor es el volumen de sustancia gris en esta área (Nery et al, 2009).

Si se comparan la depresión bipolar y la unipolar en cuanto al tamaño del tálamo y los GB, los pacientes con TB tienen mayor tamaño en ambas

estructuras en comparación con los pacientes con depresión unipolar (Aylward et al, 1994; Strakowski et al, 2002).

En la Figura 4 se muestran algunas de las áreas relacionadas con los trastornos depresivos son el córtex prefrontal, la corteza cingulada anterior, el núcleo estriado, la amígdala y el hipotálamo (Clark et al, 2008).

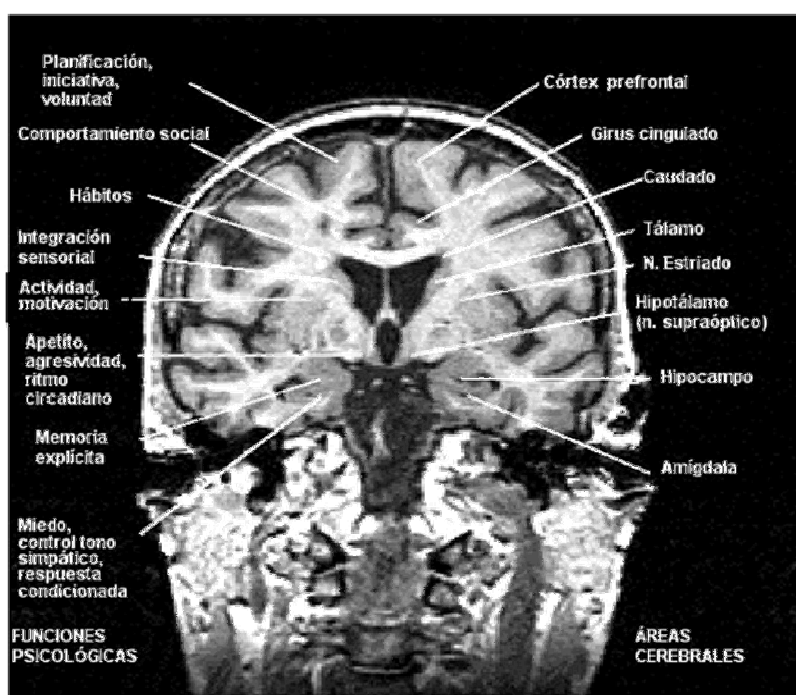


Figura 4: Neuroanatomía de la afectividad (Zandio et al, 2002)

Videbach (1997) indican que en los pacientes con TB se observa que las lesiones a menudo son localizadas en los lóbulos frontales y los GB, indicando la existencia de un circuito defectuoso básico.

En el estudio realizado por Aylward et al (1994) se ha encontrado que la naturaleza de la sustancia blanca de los GB varía dependiendo del tipo de depresión, si es bipolar o unipolar, y de la edad y el sexo del paciente.

Yurgelun-Todd et al (2000) consideran que los GB y la amígdala son estructuras más pequeñas en los pacientes que en los sujetos control sanos.

Se sabe que la amígdala tiene un papel fundamental en las emociones. Esto sugiere que los trastornos afectivos pueden compartir una región prefrontal atrofiada o subdesarrollada, que daría lugar a la pérdida de modulación cortical del sistema límbico de las emociones, lo que da lugar a la depresión unipolar o cíclica (manía con depresión), dependiendo de las estructuras subcorticales anómalas implicadas.

### **1.8 FISIOLÓGÍA DEL TB**

Las pruebas de neuroimagen funcional como el PET indican que existen una serie de anomalías lateralizadas que justifican los déficits neuropsicológicos y/o estructurales y funcionales relacionados con las diferencias cerebrales (Bearden et al, 2001).

Varios estudios han encontrado una disfunción del lóbulo temporal en las fases maníacas y depresivas del trastorno. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen dichos déficits a lo largo de las diferentes fases del trastorno, por lo que, una vez más, sería importante realizar estudios longitudinales para delimitar esas anomalías a lo largo del curso de la enfermedad (Benabarre et al, 2001).

Cassano et al (2008) confirman el papel central de la activación a nivel psicomotor en la manía/hipomanía y apoyan las definiciones manía pura, con la activación psicomotora y la euforia, y el episodio maníaco mixto, caracterizado por componentes de inestabilidad e irritabilidad mixtos, lo que ayudaría a identificar perfiles específicos de pacientes para obtener una mejor definición clínica y neurobiológica.

Se ha visto que en el TB se da una disminución de la modulación subcortical prefrontal medial y las estructuras temporales en el sistema límbico anterior (amígdala, tálamo y estriado) que da lugar a la desregulación del estado de ánimo (Strakowski et al, 2005).

En un estudio realizado con SPECT donde se compararon personas con TB con controles sanos. A nivel cortical se ha encontrado hiperperfusión en subregiones del área ejecutiva (B8, B9 y B10) y lóbulo parietal posterior (B7); también hiperperfusión relativa en áreas B22 y B38 derechas e hipoperfusión relativa en el área B24 derecha. Las estructuras subcorticales como el tálamo, el caudado y el núcleo lentiforme se hallan hiperperfundidas con valores superiores a 3 desviaciones estándar (Nabar, 2007).

Se considera que la manía y sus síntomas son el resultado de la interrupción en las conexiones frontales subcorticales, teniendo en cuenta que el giro orbitofrontal derecho se encarga de la regulación del estado de ánimo y el comportamiento social, y el giro dorsolateral prefrontal que media en las FE cognitivas (Benke et al, 2002; Blumberg et al, 1999). Por otra parte, Clark et al (2001) aunque concluyen que la manía aguda se caracteriza por déficits principales en la memoria auditiva más suaves y en la atención sostenida frente a cambios de set atencional, planificación y memoria de trabajo. Además consideran que la memoria auditiva y la atención sostenida pueden relacionarse diferencialmente con las características de rasgo y estado del TB.

En la fase maníaca se generan considerablemente tres neurotransmisores: la AD, ligada a la energía y la actividad; la DA, relacionada con el placer; y la Ach, ligada a los impulsos. Al mismo tiempo disminuye la 5-HT, neurotransmisor del ánimo, en el lóbulo frontal y el individuo se desinhibe. En la fase depresiva ocurre lo contrario: se da una disminución en la producción y captación de los neurotransmisores, fundamentalmente de dos: la 5-HT y la NA, relacionada con la motivación, los impulsos y los patrones del sueño.

Se ha podido observar que los pacientes en fase maníaca presentan un aumento significativo en la activación de la amígdala izquierda y reducción de la activación en el córtex orbitofrontal en relación con los controles sanos (Altshuler et al, 2005).

Durante los episodios maníacos tiene lugar un aumento de cortisol que altera los receptores de glucocorticoides y de las células del hipocampo. A medida que aumentan las concentraciones de cortisol, se van produciendo más

cambios en el hipocampo y en el córtex prefrontal, dando lugar a más alteraciones en cuanto a la memoria y a una mayor disfunción cognitiva (Altshuler et al, 1993; Van Gorp et al, 1998; Zubieta et al, 2001).

Por otra parte, se considera que la hipercortisolemia no es probablemente un marcador fijo en el TB, ya que no se han encontrado cambios significativos en el ritmo circadiano de los pacientes que se puedan asociar con las diferentes fases de la enfermedad ni tampoco se han encontrado diferencias con respecto a los controles (Cervantes et al, 2001). Además, la hipercortisolemia no se encuentra nada más que en un porcentaje de pacientes con trastornos afectivos (Ayuso-Gutiérrez et al, 1985; Cabranes et al, 1986).

Las regiones cerebrales relacionadas con la emoción (corteza orbitofrontal, corteza anterior cingulada, amígdala, ínsula) tienen como característica común la conectividad recíproca anatómica entre ellas, así como con los sistemas neuromodulatorios (p.ej., núcleo dorsal del rafe serotoninérgico, el núcleo colinérgico basal de Meynert y el tegmento ventral dopaminérgico) y con otras áreas cerebrales implicadas en funciones sensoriales, motoras y cognitivas (Szily y Kéri, 2008).

Los estudios funcionales, más concretamente los realizados con PET Y SPECT, muestran una disminución de la actividad frontal durante las fases depresivas del TB.

Además, las lesiones subcorticales en la sustancia blanca se asocian con un peor pronóstico de la enfermedad, así como anomalías en la función monoaminérgica son la base de algunas manifestaciones de TB y déficits cognitivos, incluso en la fase eutímica (Moore et al, 2001; Zubieta et al, 2000). Se puede observar también un aumento de la perfusión en las partes ventral y lateral izquierdas de la cabeza del núcleo caudado izquierdo y en el núcleo lentiforme izquierdo (Mena et al, 2004).

Los pacientes bipolares cuando se encuentran en la fase eutímica presentan síntomas mínimos, aunque persiste la vulnerabilidad para la desregulación del estado de ánimo, probablemente debido a anomalías estructurales y

funcionales en los sistemas neurales importantes para el procesamiento de emoción (Ketter et al, 2001; Phillips et al, 2003).

En la revisión realizada por Benabarre et al (2000) se compara el FSC del TB con las emociones normales, observándose que el córtex temporal, el prefrontal medial y el insular anterior sufren cambios de perfusión coincidentes con el cambio de expresión emocional. La capacidad para regular las emociones es una parte importante de un funcionamiento adaptativo dentro de la sociedad y en el caso del TB existe una desregulación severa a nivel emocional (Phillips et al, 2008a).

Elliott et al (1997) sugieren que el estriado ventral y la corteza orbitofrontal están implicados en el proceso de feedback de información. En un estudio realizado por Killgore et al (2008) utilizando fMRI comparando la activación cerebral al principio y al final de una tarea de percepción de caras, se ha encontrado que en los pacientes con TB existe una disfunción corticoestriatal que no parece estar presente en los controles.

Quraishi y Frangou (2002) realizan una revisión en la que concluyen que los bipolares en remisión superan a los esquizofrénicos estables sobre la mayoría de las medidas cognitivas, aunque esta ventaja desaparece cuando están sintomáticos, principalmente en cuanto a memoria auditiva y atención sostenida.

McIntosh et al (2008a) han elaborado otro estudio para comprobar si existen diferencias en la activación prefrontal asociada al lenguaje que distinga el TB de la esquizofrenia. Para ello evaluaron las diferencias en la actividad dependiente del nivel de oxígeno sanguíneo con el HSCT y se analizaron con SPM. Los resultados indicaron que los pacientes con TB presentaron alteraciones en los sistemas frontoestriados asociados con la realización de una prueba de cambio de series y además, al realizar la prueba de Hayling, activaron áreas del cerebro emocional en mayor medida que los individuos control.

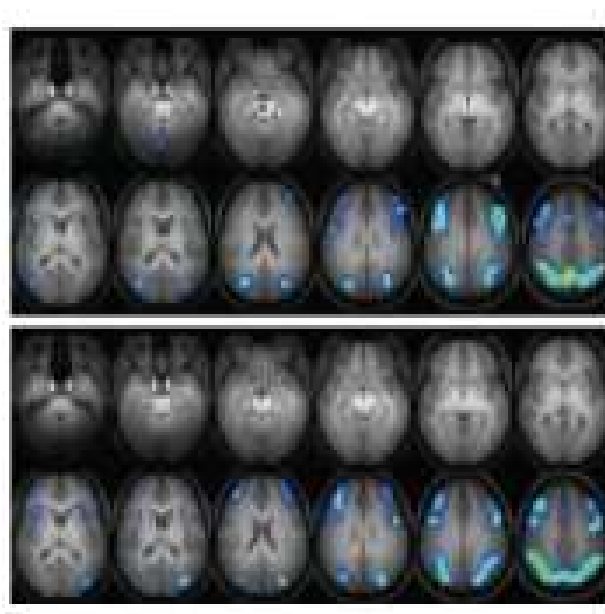
En un estudio donde se ha utilizado fMRI se ha encontrado que los pacientes bipolares muestran unos resultados significativamente diferentes en cuanto a

las respuestas frontales comparadas con los de los pacientes esquizofrénicos y proporciona evidencia de que la anormalidad en la activación en los trastornos psicóticos es más evidente durante las tareas de fluidez verbal que en el proceso de decisión semántica (Curtis et al, 2001). Se cree además que el daño a nivel cognitivo se relaciona con una reducción de estructuras cerebrales del área mediosagital (Coffman et al, 1990).

En otro estudio realizado con hermanos de pacientes esquizofrénicos y bipolares y controles teniendo en cuenta las disfunciones del VBM y la memoria de trabajo para la información espacial muestran un daño común en el sistema fronto-hipocampal (Keri et al, 2001).

Adler et al (2006) han demostrado las tareas de memoria de trabajo son asociadas con la activación aumentada en el córtex prefrontal ventrolateral, el tálamo izquierdo y caudado izquierdo y la disminución de la actividad en el córtex anterior cingulado. El rendimiento en el CPT y en las tareas de memoria de trabajo se asocia con la sobreactivación del estriado y las partes frontales del tálamo del sistema límbico anterior, con la consiguiente inhibición del córtex anterior cingulado. Posteriormente, los déficits en memoria de trabajo pueden ser relacionados con la inhibición de otras partes de la CPF, incluyendo el córtex orbitofrontal como se puede observar en la Figura 5.





**Figura 5: Ejemplo de mapas de activación de sujetos bipolares (arriba) y sujetos sanos (abajo), durante la realización de una tarea de memoria.**

Se considera que los pacientes bipolares jóvenes tienen disminuidos los niveles de NAA en la CPF dorsolateral, similar a lo divulgado previamente en pacientes adultos (Sobczak et al, 2003; Winsberg et al, 2000), así como en la sustancia gris, dando lugar a la disfunción neuronal (Cecil et al, 2002; Lopez-Larson et al, 2002a). La disminución de la densidad de sustancia gris en el giro derecho frontal inferior, que procesa funciones no verbales e intrínsecas, apoya la existencia de una disfunción del hemisferio no dominante como un componente del TB (Lyyo et al, 2004). Se considera que la reducción de NAA podría reflejar la disfunción neuronal en el hipocampo izquierdo en pacientes con TB (Scherk et al, 2008).

Koh et al (2003) consideran que la respuesta fisiológica en individuos afectados apoya la hipótesis de que en el TB, así como en la esquizofrenia, pueden asociarse con alteraciones de la proteína que interacciona con el receptor de dopamina (RIP).

En los trastornos del estado de ánimo familiares, el déficit a nivel cortical prefrontal ventromedial en el metabolismo no parece ser debido a la alteración a nivel del volumen estructural, y la respuesta al cambio serotoninérgico

aparece como predictor de la fase aguda del estado de ánimo (Kegeles et al, 2003).

En otro estudio donde se ha utilizado el triptófano intravenoso se ha concluido que los déficits cognitivos en el TB pueden reflejar una vulnerabilidad central a la 5-HT en áreas frontales cerebrales (Sassi et al, 2005), aunque no está claro que cambie el rendimiento en cuanto a las FE (atención sostenida y aprendizaje asociativo) de los pacientes que se encuentran en fase eutímica (Hughes et al, 2002).

### **1.9 NEUROPSICOLOGÍA DEL TB**

La presencia de déficits cognitivos en el TB está actualmente extensamente aceptada en la actualidad. Sin embargo, los estudios que correlacionan la neurobiología y la clínica de síntomas cognitivos todavía son limitados (Bora et al, 2008b). En los últimos años diferentes estudios han comprobado que al menos un subgrupo de los pacientes bipolares presenta déficits cognitivos, independientemente de las fases sintomáticas (Gitlin et al, 1995; Van Gorp et al, 1998; Ferrier et al, 1999; Tohen et al, 2000; Bearden et al, 2001; Sánchez-Morla et al, 2008).

Los déficits a nivel neuropsicológico actualmente son considerados como un rasgo primario del TB, debido a la alta prevalencia y persistencia de los mismos, incluso en ausencia de sintomatología (Robinson et al, 2006a).

Algunos autores creen que existe cierta tendencia general en cuanto al funcionamiento cognitivo, por la cual los individuos con TB tienen una tendencia a funcionar con un más nivel abstracto o general de representación (Lomas et al, 2008).

Se cree que el neocórtex y el hipocampo están involucrados en los aspectos cognitivos de la depresión, es decir, en las ideas o sentimientos de culpa, de

falta de autoestima, de desesperanza y autolíticas, y en las alteraciones de memoria. Se sabe que las áreas dorsolateral del córtex prefrontal y el área dorsal del cíngulo anterior están relacionadas con el lenguaje, la atención, la memoria, la función visoespacial y la memoria. La amígdala condiciona la respuesta a estímulos temerosos y a estímulos agradables, es decir, elabora la llamada memoria emocional (Zandio et al, 2002).

Brambilla et al (2008) indican que el hipocampo y la amígdala son regiones claves en el sistema límbico para la formación de la memoria y la modulación de la emoción, implicada en los síntomas cognitivos y afectivos del TB. Se considera que existe evidencia de una modulación emocional alterada en el procesamiento cognitivo en los bipolares eutímicos, con una sobreactivación del sistema límbico ventral, temporal y dorsal.

Se piensa que la percepción subjetiva del impacto emocional producido por una condición con un alto contenido emocional es significativamente diferente de la condición neutral en controles pero en los bipolares no se encontraron diferencias significativas en este aspecto (Kauer-Sant'anna et al, 2008).

Frangou et al (2008) consideran que existen anomalías de rasgo en las funciones de la CPF dorsal y ventral en pacientes con TB que pueden ser más pronunciadas durante las tareas que se basan en la acción de la CPF dorsal (tarea de memoria de trabajo de recuerdo de una serie de "n" letras a la inversa) y la CPF ventral (tarea de juegos de azar).

Teniendo en cuenta algunas variables clínicas relacionadas con el TB, diversos estudios concluyen que una mayor disfunción a nivel neuropsicológico se asocia con un peor curso previo del TB (hospitalizaciones, episodios maníacos, episodios con rasgos psicóticos y duración de la enfermedad) (Robinson et al, 2006a; Ozdel et al, 2007). Por lo tanto, la alteración cognitiva puede considerarse un factor del rasgo de vulnerabilidad en el TB que ya está presente antes de la aparición de la enfermedad y que empeora a medida que ésta avanza, pudiendo incluso tener implicaciones clínicas en la rehabilitación paciente (Trivedi et al, 2008a; Thompson et al, 2005). Esto lo corroboran Kolar et al (2006), quienes utilizan en su estudio pacientes jóvenes con una edad

media de 22 años con pocos episodios de la enfermedad y encuentran déficits en la atención y en el funcionamiento ejecutivo, lo que también sugiere que pueda tratarse de una anomalía de rasgo.

McKay et al (1995) consideran que los déficits neuropsicológicos duraderos y persistentes pueden ser constituir un rasgo importante de severidad y cronicidad del TB.

Savitz et al (2005) repasan detalladamente las diferentes causas potenciales de la disfunción neurocognitiva en el TB concluyendo que, a pesar de que los efectos cognitivos potenciales de sintomatología residual y de medicación a largo plazo no pueden ser excluidos completamente, los cambios funcionales asociados a la variación genética de la población en las redes neuronales justifican los síntomas neurocognitivos y afectivos de este trastorno.

Los pacientes con TB-I parecen tener más NSS que los controles sanos particularmente en el área de secuenciación de los actos motores complejos (Negash et al, 2004). Se cree esas NSS también constituyen un marcador de rasgo del TB (Goswami et al, 2006).

Dazzan et al consideran que las tasas más elevadas en la coordinación primaria y motora no se asocian con una capacidad cognitiva inferior, sino que son específicas de la presencia de síntomas psicóticos (Dazzan et al, 2008).

Incluso se ha planteado una posible existencia de diferencias neurobiológicas entre los dos subgrupos del TB (Simonsen et al, 2008). En cuanto a la diferencia entre los pacientes con TB-I y con TB-II existen estudios que se han centrado en delimitar el daño cognitivo para los dos subtipos, encontrando que los bipolares tipo I mostraron déficits en memoria, atención focalizada y dividida y funcionamiento psicomotor más pronunciados que los pacientes tipo II (Sobczak et al, 2003).

Se han observado en estos pacientes problemas para planificar y organizar las estrategias que facilitan la recuperación de la información, lo que implica el buen funcionamiento de la memoria episódica (Martínez-Arán et al, 2001), así como implicaciones en la memoria de reconocimiento (Van Gorp et al, 1998;

Gourovitch et al, 1999). También se ha comprobado que la memoria declarativa está más alterada que la memoria implícita (Bazin et al, 1994).

Si se compara el déficit neuropsicológico existente en el TB y en la esquizofrenia se encuentra que, aunque el deterioro cognitivo es un rasgo similar fundamental en el TB, la magnitud es menor y afecta a menos funciones que en la esquizofrenia, donde existe un déficit más generalizado. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, en ambas patologías el tratamiento a nivel cognitivo debería ser fundamental (Green MF, 2006; Schretlen et al, 2007; Pradhan et al, 2008; Coffman et al, 1990; Trivedi et al, 2007). Esto confirma que existe que entre ambos trastornos una mayor semejanza en cuanto a la naturaleza fenotípica que en cuanto a la severidad de los déficits a nivel neuropsicológicos. (Schretlen et al, 2007). Se considera que las diferencias en el funcionamiento neuropsicológico entre esquizofrenia y trastornos psicóticos afectivos es fundamentalmente cuantitativa (Reichenberg et al, 2008).

Algunos autores apoyan la hipótesis de que las alteraciones cognitivas se relacionan con una vulnerabilidad genética para la esquizofrenia (McIntosh et al, 2005). Sin embargo, Daban et al (2006) indican que las diferencias a nivel neuropsicológico entre ambas patologías pueden deberse a la presencia de rasgos psicóticos, a factores exógenos (acontecimientos estresantes, duración de la enfermedad y número de hospitalizaciones) y también a las diferencias en cuanto al neurodesarrollo.

En otro estudio Albus et al (1996) contrastaron los resultados de pacientes esquizofrénicos de primer episodio con pacientes con trastornos de estado de ánimo (depresión unipolar y bipolar) frente a pacientes con y sin síntomas psicóticos y sujetos controles. Los resultados indicaron que existía una dicotomía en el daño neuropsicológico, ya que los pacientes psicóticos mostraron déficits cognitivos similares, mientras que los pacientes sin síntomas psicóticos afectivos funcionaron de un modo análogo a los controles.

Al comparar el déficit cognitivo existente en la depresión unipolar y en la bipolar (con una duración media e intensidad similar en ambos grupos) se ha encontrado que los pacientes bipolares en fase depresiva presentan un mayor

grado de disfunción, unida a la actividad del lóbulo frontal, que los pacientes unipolares deprimidos (Borkowska et al, 2001).

Leibenluft et al (2007) realizaron un estudio que consistía en comparar la activación neural en niños con TB (con/sin medicación, y con/sin TDAH) con sujetos control sanos en la realización de una tarea de inhibición motora utilizando fMRI relacionada a eventos. Las conclusiones indican que los niños con TB pueden tener un déficit en la capacidad para coordinar las estructuras estriatales y la CPF ventral derecha durante la inhibición motora fallida. Sin embargo, no se han hallado resultados concluyentes sobre la contribución del TDAH en ese déficit.

Se considera que los adolescentes bipolares sin TDAH en comparación con controles presentan peor rendimiento en cuanto a FE, por lo que presentan déficits funcionales sobre tareas que requieren habilidades de funcionamiento ejecutivo que no son explicables únicamente sobre la base de comorbilidad con el TDAH (Shear et al, 2002). Para Singh et al (2006) la etiología de la comorbilidad entre el TDAH e el TB es multifactorial. Sin embargo, Robertson et al (2003), al contrario que muchos autores, no encuentran correlación entre el TB en jóvenes y las altas tasas de comorbilidad con el TDAH.

Algunos estudios han indicado que el TB presenta un predominio de funcionamiento del hemisferio izquierdo desproporcionado que puede asociarse con la disfunción del hemisferio derecho que conduce a déficits en la regulación emocional. Además, suponen que el grado de lateralidad puede ser un marcador fenotípico o endofenotípico para el TB I, ya que estos pacientes estaban más lateralizados en cuanto a mano, pies y destreza manual que sus familiares (Savitz et al, 2007b).

También se han descrito anomalías en la sustancia blanca del cuerpo calloso en pacientes bipolares que, a diferencia de los unipolares, pueden deberse a cambios en la mielinización. Esto puede dar lugar a una peor comunicación interhemisférica en el TB (Brambilla et al, 2004). Además, se ha encontrado también diferencia en el tamaño, siendo menor el cuerpo calloso de

los pacientes con TB que el de sujetos controles, lo que correlacionaba con más déficits neuropsicológicos (Coffman et al, 1990).

Algunos autores coinciden en que la vulnerabilidad cognitiva en el TB es similar a la descrita para la depresión unipolar, aunque no está claro si esta disfunción es una causa o un efecto de los episodios repetidos del TB (Scott et al, 2000). Para Martino et al (2008a) tanto los déficits cognitivos como el tiempo que el paciente pasa con sintomatología depresiva subsindrómica pueden constituirse como rasgos de la enfermedad asociados con un peor resultado a nivel funcional a largo plazo. Por eso es importante plantear el desarrollo de estrategias para tratar estos rasgos con el objetivo de mejorar el funcionamiento de estos pacientes en el futuro.

Sin embargo, otros piensan que la disfunción ejecutiva puede ser un indicador intermedio de vulnerabilidad del TB, ya que se relaciona estrechamente con el estado de ánimo, aunque presenta poca relación con la cronicidad de la enfermedad durante un episodio temprano de la misma (Fleck et al, 2008).

La comprensión de los procesos neurocognitivos implicados en el TB podría ayudarnos a determinar si los déficits cognitivos son debidos a la enfermedad, si existen perfiles únicos asociados con los diferentes tipos de trastornos del estado de ánimo y quienes podrían beneficiarse de algún tipo de rehabilitación neuropsicológica (Klimes-Dougan et al, 2006).

### **1.9.1 Lóbulo frontal y prefrontal**

Las regiones a nivel anatómico que respaldan las FE se localizan en la CPF (Stuss, 1992; Estévez-González et al, 2000; Newman et al, 2003; Slachevsky et al, 2005; Boghi et al, 2006). En la Tabla III se muestran las regiones corticales prefrontales, así como las funciones cognitivas asociadas y las manifestaciones clínicas.

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

**Tabla III: Fraccionamiento anatómico y funcional de la CPF (adaptado de Grafman y Litvan por Slachevsky et al, 2005)**

Región cortical	Función cognitiva	Manifestación clínica (en relación a condición premórbida)
Dorsolateral	Memoria de trabajo	Mantener un número telefónico por un corto período de tiempo en memoria y marcarlo
	Razonamiento	Comprender porque los objetos son similares, deducir una respuesta de un problema y adaptarse a un evento imprevisto.
	Comprensión de situaciones	Leer un texto corto o ver un programa y entender el tema principal.
Ventromedial	Conductas sociales	Hacer comentarios sexuales inapropiados, comer excesivamente y realizar otras conductas sociales inadecuadas.
	Inhibición de respuestas automatizadas	Comportamientos estereotipados (repetición incasable de mismas frases o actos).
	Motivación y recompensa	Disfrutar de las mismas actividades o cosas que antes del trastorno.
Medial	Control de atención	Distracción por estímulos visuales o auditivos irrelevantes.
	Planificación	Capacidad para realizar actividades de la vida diaria (usar cajero automático, preparar una comida compleja)
Frontopolar	Planificación adaptativa	Capacidad para ser interrumpido en medio de una conversación para contestar el teléfono y después retomar la conversación.

La CPF neocortical está formada por la región lateral dorsal (áreas 46 y 8), lateral ventral (áreas 12 y 45), medial orbital (áreas 10, 11, 13 y 14) y medial dorsal (área 9). La CPF aparece filogenéticamente con los mamíferos, estando más desarrollada en los humanos que en cualquier otra especie. El desarrollo estructural de esta parte del cerebro en el ser humano es el más tardío de toda la corteza y constituye una tercera parte de la misma. En concreto, el córtex



cingular está implicado en la iniciación de las acciones, en la intencionalidad de las respuestas y en la focalización de la atención.

Para que la CPF, que constituye el sustrato anatómico de las FE con sus estructuras aferentes y eferentes, pueda ejercer el control ejecutivo son necesarios mecanismos neuronales para el almacenamiento temporal de la información e interacciones dinámicas y flexibles entre ellos (Funahashi, 2001).

Los déficits en las FE presentes en los pacientes con TB reflejan una disfunción subyacente en la neuroanatomía estructural o funcional de la corteza frontal y prefrontal (Robinson et al, 2006b; Surguladze et al, 2006). Los pacientes bipolares, además de la alteración a nivel estructural, presentan una actividad reducida en las áreas frontales en comparación con sujetos controles (Monks et al, 2004; Strakowski et al, 2004).

El lóbulo derecho prefrontal y el giro bilateral del hipocampo, que rodea el hipocampo, se asocia con la memoria visual, mientras que el lóbulo izquierdo prefrontal y el giro izquierdo del hipocampo se relacionan con la memoria verbal. Por un lado el hemisferio izquierdo de nuestro cerebro es el responsable de la codificación de los recuerdos y, por el otro, el hemisferio derecho se encarga de la recuperación de los mismos. El lóbulo temporal medial y la línea media del diencefalo, compuesto por tálamo e hipotálamo, controlan la consolidación de la memoria; las cuales permiten que los procesos de MLP ocurran (Long, 2006).

Existen estudios como por ejemplo el de Ali et al (2000) que indican que la intensidad del déficit a nivel neuropsicológico en el TB se relaciona con cambios en estructuras del hipocampo. Esto puede explicar el hecho de que cuando aplicamos pruebas cognitivas de evaluación de funciones del lóbulo frontal no sólo estamos midiendo el funcionamiento de esa parte concreta del cerebro, sino también de sus conexiones con otras estructuras corticales y subcorticales.

Se cree que el área ventrolateral está sobretodo implicada en el mantenimiento de la información, mientras que la dorsolateral está más implicada en tareas que no requieren ningún tratamiento del material memorizado. Algunos autores

opinan que existen regiones específicas dentro de la dorsolateral o ventrolateral frontal que contribuyen de la misma manera a nivel funcional tanto a la memoria de trabajo espacial como a la no espacial. (Owen et al, 1997).

Bearden et al (2007) consideran que el déficit encontrado en las medidas de función prefrontal cortical en la población juvenil con TB son muy similares a los observados en la forma adulta de la enfermedad, implicando alteraciones tanto en la CPF ventral como en la dorsolateral.

Muchos estudios donde se utilizaron técnicas de neuroimagen y pruebas neuropsicológicas confirman la existencia de disfunciones cognitivas en el TB. Las alteraciones en la corteza frontal ventromedial en el ser humano están asociadas con déficits en la toma de decisiones (Rudebeck et al, 2008). Además, se ha comprobado también que los pacientes maníacos presentan dificultades en tareas o situaciones que impliquen algún tipo de la toma de decisiones, lo que lleva a pensar que el circuito neural encargado de la toma de decisión efectiva, incluyendo la CPF ventromedial y la corteza somatosensorial, puede estar implicado en la fisiopatología de la manía aguda (Adida et al, 2008).

Las funciones atencionales y emocionales son segregadas a nivel cerebral hacia las corrientes paralelas dorsales y ventral que se extienden en la CPF y son integradas en el giro cingulado anterior. Esto puede ayudar a entender las dinámicas neurales que subyacen a la distractibilidad emocional presente en los pacientes con TB en tareas atencionales (Yamasaki et al, 2002).

Los resultados obtenidos con estudios de neuroimagen sugieren que la función del lóbulo prefrontal se extiende más allá del mantenimiento de memorias y que incluye los aspectos relacionados con la atención, la supervisión y la selección de información (Lebedev et al, 2004). Como se ha mencionado anteriormente, al comparar el cerebro de personas con TB y sujetos control se han encontrado diferencias anatómicas significativas en cuanto al volumen de la CPF (Strakowski et al, 1999; Lopez-Larson et al, 2002b).

Brooks et al (2006) evalúan las relaciones entre la atención sostenida (valorada a partir del CPT) y el metabolismo (observado por PET), de la CPF subgenual y

dorsolateral en pacientes deprimidos con TB y controles sanos. Los resultados indican que en el grupo bipolar se asocia una reducción del metabolismo prefrontal dorsolateral con más errores por omisión, lo que no ocurre en el grupo control. El descenso del metabolismo de la CPF subgenual se relaciona con un descenso de la atención, mientras que el descenso del metabolismo de la CPF dorsolateral se relaciona más con una disminución del control inhibitorio.

Harmon-Jones et al (2002) afirman que los síntomas de manía e hipomanía se relacionan con un aumento relativo de la actividad del lóbulo frontal izquierdo y que los síntomas depresivos se relacionan con una disminución de la actividad del frontal derecho en respuesta a acontecimientos que pueden evocar sentimientos de cólera.

Se ha encontrado que la impulsividad, la inhibición de la respuesta y la toma de decisiones en el TB pueden presentar manifestaciones conductuales del mismo mecanismo biológico subyacente vinculado posiblemente a la función cortical prefrontal ventral (Christodoulou et al, 2006; Murphy et al, 1999).

Frangou et al (2006) afirman que la función frontotemporal puede colaborar en la distinción entre esquizofrenia y TB-I, ya que en éste último existe una ausencia de anomalías significativas en la fluidez verbal, así como de una disfunción consecuente en el circuito frontotemporal asociado. En ambos trastornos pueden existir alteraciones en las tareas que implican las redes cingulofrontales, aunque se observan indicios de una mayor disfunción en el cíngulo de los pacientes esquizofrénicos.

Según lo referido en el apartado de hallazgos anatómicos, se postula la existencia de lesiones subcorticales focales vistas a través de resonancia magnética (Harrison, 2002). En un estudio realizado por Krabbendam et al (2000) se comparan funciones cognitivas y lesiones de la sustancia blanca a través de esa técnica en pacientes bipolares en remisión, esquizofrénicos y sujetos controles, encontrando diferencias en el rendimiento en las pruebas de memoria, velocidad y la flexibilidad cognitiva en ambos grupos de pacientes. No obstante, no aparecen diferencias significativas en el funcionamiento

cognitivo entre pacientes con y sin lesiones de sustancia blanca, lo que lleva a los autores de este estudio a pensar que esas lesiones no son la base de los déficits cognitivos encontrados tanto en pacientes con TB en remisión como en los esquizofrénicos.

Por otra parte, se ha visto que la hiperintensidad de sustancia blanca se encuentra en mayor medida en el TB que en la esquizofrenia o en el TDM (Lewine et al, 1995; Surguladze et al, 2003).

Se ha intentado observar las diferencias entre pacientes con esquizofrenia y con TB y déficits de memoria semántica, es decir, en cuanto a la comprensión de palabras a través de las categorías gramaticales. Asimismo, se ha encontrado que los esquizofrénicos tenían un daño más global sobre la tarea, ya que los pacientes bipolares sólo obtuvieron peores resultados en cuanto a la memoria de reconocimiento. Sin embargo, en lo referente a la comprensión de palabras a través de categorías gramaticales el rendimiento ha sido similar en ambos grupos (Rossel et al, 2008).

En otro estudio con pacientes con TB y esquizofrénicos en fase estable se encuentra que existen diferencias cuantitativas y cualitativas en el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, los esquizofrénicos muestran un déficit cognitivo más generalizado que los bipolares que difieren más en atención sostenida y FE. Los esquizofrénicos son los que presentan mayores déficits en cuanto a funciones cognitivas asociadas con la actividad de lóbulo frontal, implicando la parte dorsolateral y el funcionamiento prefrontal (Braw et al, 2007).

Como se ha mencionado anteriormente, los pacientes con TB, así como los pacientes con esquizofrenia, presentan una reducción del giro prefrontal, afectando tanto a las subregiones ventrales como dorsales. Estas reducciones fueron asociadas con los déficits cognitivos que existen en ambos trastornos (McIntosh et al, 2008b).

Christadoulou et al (2008) consideran que tanto el TB como la esquizofrenia muestran déficits de inhibición asociados con la CPF ventral, aunque la

diferencia está en que en el TB la función del córtex prefrontal dorsal está preservada, al contrario que en la esquizofrenia.

### 1.9.2 Funciones ejecutivas

Las FE han sido delimitadas por diferentes autores, aunque la primera definición se atribuye a Alexander Luria (1979) al concretar las unidades funcionales básicas del cerebro. En concreto la tercera unidad funcional dice: *“El hombre no reacciona pasivamente a la información que recibe, sino que crea intenciones, forma planes y programas de sus acciones, inspecciona su ejecución y regula su conducta para que esté de acuerdo con estos planes y programas; finalmente, verifica su actividad consciente, comparando los efectos de sus acciones con las intenciones originales corrigiendo cualquier error que haya cometido”* (citado en Barceló, 2006).

Actualmente las FE despiertan un gran interés dentro de la Neurociencia, concretamente en el área de la Neuropsicología. Consisten en un conjunto de procesos internos a nivel mental para solucionar problemas complejos de manera eficiente tanto para la persona como para la sociedad (Papazian et al, 2006). Se trata, por lo tanto, de una serie de actividades mentales complejas necesarias para planificar, organizar, guiar, revisar, regular y evaluar el comportamiento necesario para alcanzar metas concretas (Soprano, 2003).

Entre estas funciones se incluyen la inhibición del comportamiento con respecto a la información irrelevante, la memoria de trabajo verbal y no verbal, la autorregulación de la afectividad, la motivación, la planificación, la toma de decisiones, el autocontrol del proceso de resolución de problemas y el autoseguimiento de los resultados de la decisión tomada (Papazian et al, 2006).

Las FE son un producto de la operación coordinada de varios procesos para lograr un objetivo particular en una manera flexible (Funahashi, 2001). Constituyen un conjunto supramodal de habilidades cognitivas que se asientan fundamentalmente en el área prefrontal del cerebro humano, permitiendo la

resolución de problemas complejos (Portellano et al, 2007). La función frontal en cuanto a las FE consiste en la dirección constante de la conducta hacia los objetivos propuestos, eliminando otras conductas que no estén orientadas a dicho fin.

El desarrollo de las FE está vinculado al desarrollo de la CPF, que aparece filogenéticamente con los mamíferos y se presenta más desarrollada en los seres humanos que en cualquier otra especie animal. Empiezan a adquirirse aproximadamente al año de vida del niño y, aunque es lento desde los 4 hasta los 8 años de edad, a partir de ahí tiene una rápida evolución hasta alcanzar los niveles de un adulto alrededor de los 18 años. Existe un proceso de mielinización de las fibras nerviosas y de maduración de las estructuras cerebrales frontales durante la niñez y la adolescencia. Así, los niños y adolescentes van adquiriendo gradualmente la capacidad para realizar procesamientos de manera más eficiente, ya que la transmisión de la información nerviosa se hace más rápida con el aumento de la mielina en los axones (Fuster, 2002)

Posteriormente, a medida que avanza la edad, la capacidad de procesamiento se va reduciendo. Esa evolución forma una “U” invertida desde su inicio hasta la vejez. Según García-Molina et al (2009) los primeros cinco años de vida son críticos en el desarrollo de las FE. Los cambios observados en la capacidad y competencia ejecutiva parecen guardar una estrecha relación con los procesos madurativos de la CPF.

Mateer et al (1991) consideran que los componentes de las FE son los siguientes:

- Dirección de la atención: hacia la información sensorial específica con inhibición de los estímulos no relevantes.
- Reconocimiento de los patrones de prioridad: reconocer las jerarquías y significado de los estímulos.
- Formulación de la intención: reconocer y seleccionar las metas.

- Plan de consecución o logro: análisis de actividades necesarias, reconocimiento de fuentes y necesidades, elección de estrategias.
- Ejecución del plan: iniciar o inhibir actividades, valorar el progreso, modificar las estrategias según la propiedad del plan, mantener la secuencia de actividades y el esfuerzo.
- Reconocimiento del logro: reconocer la necesidad de alterar el nivel de la actividad, cesarla y generar nuevos planes.

En esta tesis uno de los aspectos cognitivos que se abordan es la planificación y resolución de problemas. El área responsable de esta subtarea dentro de las FE es el área dorsolateral prefrontal, que se encarga del control de las tareas de abstracción, organización y representación de imágenes, fundamentales para la toma de decisiones (Agüera et al, 2006).

En un estudio comparativo sobre la relación entre las FE y el funcionamiento psicosocial entre esquizofrénicos y bipolares, se encuentra que las FE son un buen predictor de dicho funcionamiento en el caso de los esquizofrénicos, aunque en los bipolares predicen mejor las variables clínicas. Se ha visto que el modelo de perturbaciones cognitivas en las tareas de FE es similar en ambos grupos, aunque cuantitativamente más marcado en la esquizofrenia (Martínez-Arán et al, 2002a).

### **1.9.3 Memoria de trabajo**

La memoria de trabajo se relaciona con la capacidad para procesar información, considerándose como una parte activa del sistema de procesamiento, lo que la diferencia del término de MCP, que es considerada simplemente como un almacén para la información hasta que ésta se olvida o pasa a la MLP.

Baddeley y Hitch (1974) realizan una serie de experimentos que dan lugar a la medida de la memoria de trabajo y señalan que en ese tipo de memoria se produce una manipulación y una serie de cálculos de la información, almacenando a su vez los resultados de dichas operaciones, así como la información original.

Actualmente existe un consenso sobre la implicación del lóbulo prefrontal en la memoria de trabajo (Rushworth et al, 1997; Postle et al, 2003). A través de RMN se ha observado una mayor activación en la CPF, la corteza temporal, los GB, el tálamo y la corteza parietal posterior en los pacientes bipolares a quienes se les aplicó una prueba de memoria de trabajo y realizando una comparación con un grupo control (Adler et al, 2004b).

Los déficits clínicos en cuanto a la memoria de trabajo encontrados en el TB pueden reflejar la disfunción fronto-cortico-límbica en pacientes eutímicos que no se restringe a ningún componente en solitario de la memoria de trabajo, sino que se encuentran patrones atenuados principalmente en regiones frontales cerebrales, a través de todos los componentes la memoria de trabajo (Logopoulos et al, 2007).

Se han relacionado el tamaño del caudado y la ejecución en tareas de resolución de problemas, encontrándose que el mayor tamaño del caudado correlaciona con una peor ejecución en las pruebas que miden la memoria de trabajo (Voelbel et al, 2006).

Ferrier et al (1999) han encontrado que los pacientes bipolares en remisión presentaban un recuerdo de series más cortas.

Sweeney et al (2000) detectaron un peor rendimiento en el CANTAB, sobre todo en tareas de memoria de trabajo espacial y memoria de reconocimiento, en pacientes en fase maníaca en comparación con pacientes depresivos unipolares y controles sanos.



### **1.9.4 Rendimiento intelectual en el TB**

Wechsler (1944) definió originalmente la inteligencia como la capacidad del individuo para actuar con una finalidad, para pensar racionalmente y para moverse con efectividad dentro de su ambiente. Sin embargo, al final de su vida, el autor empezó a explorar factores no cognitivos de la inteligencia tales como las aptitudes para percibir y responder a los valores sociales, morales y estéticos (Wechsler, 1975).

La inteligencia fluida se refiere a la capacidad para decidir y resolver nuevos problemas, independientemente del conocimiento antes adquirido. Además se sabe que esta inteligencia se puede incrementar a través de un correcto entrenamiento (Jaeggi et al, 2008).

Puesto que la inteligencia fluida comprende las capacidades implicadas en el afrontamiento de situaciones nuevas, sobre todo en el razonamiento abstracto, la inteligencia cristalizada es, a su vez, el producto del uso de estos procesos (Sternberg, 2008).

En el estudio realizado por Moorhead (2007) los pacientes con TB mostraron una disminución en la densidad de sustancia gris en el hipocampo, el giro fusiforme, y el cerebelo en relación a los sujetos del grupo control, aunque no presentaron cambios significativos en la densidad de la sustancia blanca. Esta reducción de sustancia gris del lóbulo temporal correlacionó con la disminución de la función intelectual (CI premórbido).

Durante muchos años se ha creído que los pacientes que tenían una destacada creatividad social y artística sufrían con más frecuencia de enfermedades psiquiátricas que la población media. Sin embargo en la primera mitad del S.XX, esto se ha asociado más específicamente con la esquizofrenia. Rihmer et al (2006) sugieren que la creatividad social y artística debe ser asociada principalmente con la afectividad, y más concretamente con enfermedades bipolares. En cuanto a la creatividad, se han realizado estudios que demuestran que los pacientes con TB obtienen resultados similares a los sujetos controles, abriendo la necesidad de realizar futuros estudios para relacionar esto con el estado preclínico del paciente y la relación con la clínica

(Vieta, 2001). Algunos autores apoyan la noción de una contribución de la personalidad a la mejora de la creatividad en individuos con TB (Nowakowska et al, 2005).

En la actualidad algunos autores consideran que la función intelectual general se conserva en gran parte en los pacientes con TB (Quraishi & Frangou, 2002). Lebowitz et al (2006) estudian el impacto de los síntomas de manía en la estabilidad del cociente de inteligencia, medido a través del ANART, no constatando diferencias significativas en el rendimiento intraindividuo en las distintas fases del TB.

Por otra parte, Martínez-Arán et al (2001) afirman que el rendimiento cognitivo a nivel general, medido con el WAIS, en los pacientes bipolares presentan un perfil inconsistente. Por ello, consideran importante la creación de un diseño ideal que implicaría evaluar el CI en personas con riesgo de padecer la enfermedad antes de su manifestación y realizarles un posterior seguimiento longitudinal (Martínez-Arán et al, 2000).

Se ha asociado el CI bajo con un mayor riesgo a padecer esquizofrenia, depresión severa, y otras psicosis no afectivas, así como con la predisposición de un peor pronóstico a largo plazo (Stratta et al, 2007). Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre el CI premórbido y el riesgo de padecer TB, lo que indica que algunos aspectos de la etiología del neurodesarrollo del TB son diferentes de otros trastornos (Zammit et al, 2004).

La clasificación de CI alto frente a CI bajo añade un conocimiento clínicamente relevante sobre los pacientes quienes, aunque presenten un perfil sintomatológico similar, pueden situarse en categorías diagnósticas diferentes (Stratta et al, 2007).

### **1.9.5 Rendimiento cognitivo de los pacientes con TB en la fase eutímica**

En la actualidad hay bastante consenso sobre la persistencia de déficits cognitivos en pacientes con TB, independientemente de las fases de la enfermedad, estando presentes las alteraciones incluso durante los períodos de eutimia (Jones et al, 1994; McKay et al, 1995; Kessing, 1998; Van Gorp et al, 1998; Atre et al, 1998; Rubinsztein et al, 2000; Zalla et al, 2004; Joe et al, 2008).

No obstante, aunque se han encontrado claros déficits cognitivos en los pacientes con TB en fase eutímica, todavía es escasa la información que tenemos sobre el inicio y el curso de dichas alteraciones. Además no existe todavía un conocimiento exacto del perfil neuropsicológico de los pacientes con TB durante esta fase (Murphy & Sahakian, 2001).

Aunque en la depresión y la manía los procesos psicológicos son diferentes, existe una vulnerabilidad cognitiva para la depresión, incluso cuando los pacientes están en fase eutímica. Se ha observado a través de análisis correlacional que existe una relación entre los estilos cognitivos negativos y los síntomas depresivos (Van der Gucht et al, 2009).

Algunos estudios sobre el TB de inicio temprano afirman que el déficit neuropsicológico presente en los pacientes con esta psicopatología es evidente incluso en pacientes adolescentes y jóvenes que padecen este trastorno (Cahill et al, 2007; Schouws et al, 2007 Gruber et al, 2008).

Martínez- Arán et al afirman que la mayoría de los estudios sobre la disfunción cognitiva en el TB señalan la presencia de déficits durante las fases agudas de la enfermedad. Sin embargo, aunque la mayor parte de estos déficits parecen remitir durante los períodos de eutimia, algunos de ellos pueden persistir durante esta fase en aproximadamente un tercio de los pacientes bipolares (Martínez-Aran et al, 2000).

Martínez-Arán et al (2001) mencionan que en los pacientes eutímicos existe una correlación significativa entre la mala ejecución el WSCT y el ajuste laboral deficiente.

Diversos autores concluyen que existe un déficit residual de las FE en estos pacientes durante la eumitía, después de tener en cuenta la edad, inteligencia premórbida y sintomatología depresiva (Ferrier et al, 1999; Thompson et al, 2000). Totić-Poznanović et al (2005) han encontrado déficits cognitivos en los pacientes en remisión comparados con el grupo de control tanto en las pruebas de aprendizaje verbal y memoria como en las de FE. Por otra parte, existen estudios que señalan que el daño cognitivo es una característica persistente en el TB, ya que se manifiesta independientemente de la sintomatología de estado de ánimo (Schneider et al, 2008).

El déficit en el inicio de la respuesta, en las estrategias del pensamiento y del control de los impulsos es más notorio en las fases maníacas del TB-I pero se observa también en las fases depresivas y en los períodos eutímicos (Osher & Bersudsky, 2007), descartándose que sea debido a síntomas depresivos residuales o a la hipercortisolemia (Tellez-Vargas, 2005).

Por otra parte, se sugiere que la historia de síntomas psicóticos en parte puede explicar las disfunciones cognitivas existentes en pacientes eutímicos, sobretodo en cuanto al déficit persistente en la memoria auditiva (Martínez-Arán et al, 2008a).

Smith et al (2006) señalan que los pacientes adultos jóvenes con TB presentan una mayor alteración en las medidas neurocognitivas asociadas con la función prefrontal e hipocampal que los pacientes con depresión mayor y los pacientes control.

Robinson et al (2006b) han realizado un meta-análisis del déficit cognitivo en pacientes eutímicos con TB, concluyendo que estos pacientes muestran un déficit relativamente marcado en aspectos de FE (fluidez categórica y manipulación mental) y en memoria verbal. Esto lo corroboran otros investigadores que también afirman que tanto la función ejecutiva (incluyendo memoria de trabajo, control ejecutivo y fluidez) como la memoria verbal y la

necesidad de emplear un mayor tiempo para realizar tareas de FE pueden ser posibles candidatos a endofenotipos marcadores de la vulnerabilidad genética que pueden dar lugar a grandes déficits cognitivos en pacientes bipolares y, en menor medida, en familiares de primer grado (Arts et al, 2008; Bora et al, 2008c; Castañeda y Tirado, 2008).

En un estudio donde se comparan funciones cognitivas en los estados de manía/hipomanía, depresión y eutimia con un grupo de sujetos sanos se encuentran que los tres grupos mostraron la disfunción cognitiva en memoria auditiva y tareas frontales ejecutivas en relación con el grupo control. Martínez-Arán et al (2004b) también incluyeron variables clínicas, encontrando que la memoria auditiva se relaciona con la duración de enfermedad y los números de episodios anteriores maníacos, hospitalizaciones, así como los intentos de suicidio.

Por otra parte, las elevadas cifras de intentos de suicidio se han asociado con un peor proceso de toma de decisiones (Malloy-Diniz et al, 2009). Raust et al (2007) han observado déficits en la conceptualización visoespacial, la memoria de trabajo espacial, inhibición y atención visual en pacientes con conductas suicidas. Además, estos déficits son compatibles con la disfunción prefrontal existente en los pacientes que presentan este tipo de conductas.

Clark et al (2002) indican que el déficit en cuanto a la atención sostenida comparando pacientes eutímicos con controles, podría ser un posible marcador de una vulnerabilidad neuropsicológica a padecer TB, además de abrir una puerta hacia la comprensión del fenotipo y el análisis de las redes neuronales implicadas.

Para algunos autores el déficit en la inhibición de respuesta, un marcador potencial de disfunción ventral prefrontal, parece ser el EF más prominente del TB (Bora et al, 2008a), siendo el aprendizaje y memoria verbal así como la memoria de trabajo verbal los endofenotipos neurocognitivos más apropiados para el TB. Antila et al (2007b) hablan de una alta heredabilidad en la FE y el procesamiento psicomotor que pueden constituirse como rasgos endofenotípicos válidos para estudios genéticos sobre el TB.

Parece haber bastante consenso en cuanto a que las FE representan uno de los EF más importantes en el TB (Trivedi et al, 2008b). Después de estabilizar los síntomas de estado de ánimo, se han encontrado diferencias significativas en la función visoespacial, constructiva, ejecutiva, y velocidad motora entre otras, lo que indica una vez más que existen una serie de EF cognitivos para el TB (Frantom et al, 2008; Tabarés-Seisdedos et al, 2008). Sin embargo, los miembros de la familia sanos tendrían un funcionamiento normal sobre otras funciones como la memoria inmediata, la fluidez verbal y la inteligencia general (Balanzá-Martínez et al, 2008).

En otro estudio se hallan pruebas que indican que las medidas de regulación de la atención, la memoria de trabajo, la memoria episódica, y el procesamiento de las emociones ofrecen un potencial para identificar fenotipos neurocognitivos compartidos y específicos de para la esquizofrenia y el TB (Hill et al, 2008).

Cavanagh et al (2002) en una investigación donde comparan el rendimiento en pruebas neuropsicológicas de estos pacientes con sujetos controles, indican que el peor rendimiento en cuanto a aprendizaje verbal y la memoria en los pacientes pueden constituir también una variable de rasgo del TB.

También se han analizado la flexibilidad cognitiva y el aprendizaje verbal en familiares de pacientes con TB y en pacientes eutímicos con depresión mayor recurrente, encontrándose que el cambio de set atencional puede representar un EF en el trastorno del estado del ánimo, relacionado con la vulnerabilidad subyacente más que con el fenotipo real de la enfermedad (Clark et al, 2005b). También existen estudios que demuestran que los familiares de los pacientes presentaron un deterioro significativo en el span de dígitos en orden inverso, en el span espacial y en tareas de memoria declarativa visoespacial, en comparación con los individuos de control, permaneciendo sin embargo intactos el rendimiento psicomotor y la memoria declarativa verbal, puesto que eran aspectos de la memoria del funcionamiento ejecutivo distintos de la memoria de trabajo (Ferrier et al, 2004).

También se ha encontrado que existe un déficit específico en el control ejecutivo de la memoria de trabajo en eutímicos cuando existía sintomatología depresiva residual, lo que sugiere una alteración en el funcionamiento del lóbulo frontal o la interrupción del circuito subcortical frontal o mesolímbico (Ferrier et al, 1999; Clark et al, 2002). Muchas veces es difícil encontrar pacientes totalmente asintomáticos aún cuando tienen pautado un tratamiento adecuado, ya que muchos suelen presentar fluctuaciones subsindrómicas que pueden alterar de alguna manera el funcionamiento a nivel cognitivo (Kessing, 1998; Fava et al, 1999). Por ello, en nuestra investigación hemos intentado controlar la presencia de ese tipo de síntomas residuales y su posible influencia en el rendimiento neuropsicológico.

Nehra et al (2006) han comparado las funciones cognitivas entre los trastornos afectivos bipolares de primer y multi-episodio, encontrando alteraciones cognitivas elevadas en la etapa posterior al primer episodio del TB. Lo que no consiguen aclarar estos autores es si estos disturbios se agravan en los siguientes episodios.

En cuanto a la magnitud del daño cognitivo teniendo en cuenta los dos tipos de TB se piensa que, aunque el déficit existe en ambos subtipos de trastorno bipolar, se presenta en mayor proporción en el TB-I, así como en la comparación con sujetos controles sanos (Torrent et al, 2006; Zubieta et al, 2001).

Existen estudios que analizan el déficit cognitivo en pacientes con TB eutímicos mayores de 60 años, encontrando que presentan déficits neuropsicológicos significativos, menor velocidad de procesamiento de la información y alteración de las FE. Esto da lugar a un peor funcionamiento a nivel general en las actividades de la vida diaria de los pacientes, lo que indica que estos éstos deberían recibir una mayor atención especializada centrada en sus necesidades en cuanto a la salud mental (Gildengers et al, 2004; Gildengers et al, 2007; Depp et al, 2005; Sajatovic et al, 2007; Gunning-Dixon et al, 2008; Tsai et al, 2007).

Todo esto resalta la importancia de la realización de diagnósticos diferenciales, incluso después de varios años de evolución de la enfermedad, ya que la Enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, conlleva déficits cognitivos que afectan a la memoria de una manera lenta y progresiva, lo que se diferencia del déficit en el TB (Bhatnagar et al, 2008).

Debido a las diferentes dimensiones del daño cognitivo, se considera que el perfil del déficit neuropsicológico en el TB puede ser incluso más heterogéneo que en la esquizofrenia (Rossi et al, 2000).

Algunos autores consideran que unos niveles elevados de homocisteína en pacientes eutímicos pueden tener cierto efecto negativo sobre el aprendizaje verbal, la memoria anterógrada y las FE en pacientes bipolares eutímicos (Dittman et al, 2008; Osher et al, 2008).

### **1.9.6 Evaluación neuropsicológica**

En el presente estudio se han utilizado dos pruebas neuropsicológicas para la evaluación cognitiva de la planificación y resolución de problemas y la memoria de trabajo: la Torre de Hanoi y la Prueba de Dígitos (directos e inversos) del WAIS respectivamente.

#### **1.9.6.1 La Torre de Hanoi**

El problema de la TH, también llamado las Torres de Brama o problema del fin del mundo, se atribuye al matemático francés Édouard Lucas d'Amiens, que lo publicó en 1883 en París bajo el pseudónimo de "N. Claus de Siam", inspirado en una leyenda de un templo hindú.

Posteriormente, en 1884, otro matemático francés llamado De Parville inventó la siguiente fábula en relación con la Torre de Hanoi:



*“En el gran templo de Benarés, debajo de la cúpula que marca el centro del mundo, yace una base de bronce, en donde se encuentran acomodadas 3 agujas de diamante, cada una del grueso del cuerpo de una abeja y de una altura de 50 cm aproximadamente. En una de estas agujas, Dios, al momento de la creación, colocó 64 discos de oro el mayor sobre el plato de bronce, y el resto de menor tamaño conforme se llega a la cima. Día y noche, incesantemente, los sacerdotes del templo mueven los discos de una aguja a otra de acuerdo con las leyes impuestas e inmutables de Brahma, que requieren que los sacerdotes se encuentren todo el tiempo laborando, no muevan más de un disco a la vez y que deben colocar el disco en alguna de las agujas de modo que no cubra a un disco de radio menor. Cuando los 64 discos hayan sido transferidos de la aguja en la que Dios colocó los discos, al momento de la creación, a otra aguja, el templo y los brahmanes se convertirán en polvo y junto con ellos el mundo desaparecerá” (De Parville, 1884).*

La estructura de las tareas que parten de una situación inicial para llegar a una situación final mediante reglas ha permitido estudiar diferentes procesos cognitivos como son la capacidad de planificación, el pensamiento estratégico y la flexibilidad cognitiva (León-Carrión y Barroso y Martín, 2001).

Se trata, por lo tanto, de un instrumento muy extendido en su uso en el ámbito de la Neuropsicología para evaluar las FE, localizadas en el área frontal y prefrontal del cerebro. No existe un único test que evalúe todas las FE frontales, por lo que normalmente se aplican diferentes pruebas para medir los diversos aspectos de las mismas. La TH concretamente mide la capacidad de planificación y resolución de problemas (Gagnè y Smith, 1962; Simon, 1975; Anderson y Douglas, 2002; de la Higuera, 2003), manteniendo la atención en la tarea, sopesando diferentes alternativas posibles y desarrollando un marco conceptual que dirige una determinada actividad hacia un objetivo. Además, evalúa el aprendizaje procedimental visomotor (Saint-Cyr et al., 1988; Goldberg et al., 1990).

La planificación de un problema implica la creación y organización de una secuencia de pasos necesarios para realizar una tarea a partir de un objetivo indicado previamente (Soprano et al, 2003). Por lo tanto, la importancia psicológica de esta tarea reside en que para su solución se requiere una planificación bien definida y el establecimiento de algunas estrategias secundarias por parte de la persona que va a solucionar el problema (Stefanutti y Albert, 2003). Según Bull et al (2004) esta capacidad se relaciona estrechamente con la inhibición, flexibilidad cognitiva y memoria de trabajo, puesto que además de escoger entre diferentes alternativas, el sujeto debe mantener en la memoria el plan que ha creado para alcanzar la meta establecida previamente.

La prueba de la TH presenta un componente espacial que está relacionado con la construcción mental de cómo deberían estar las piezas al final y que se da durante la fase de construcción. También sirve para analizar la capacidad para descomponer un problema global y amplio en subdivisiones y la utilización de reglas de transformación para resolverlo.

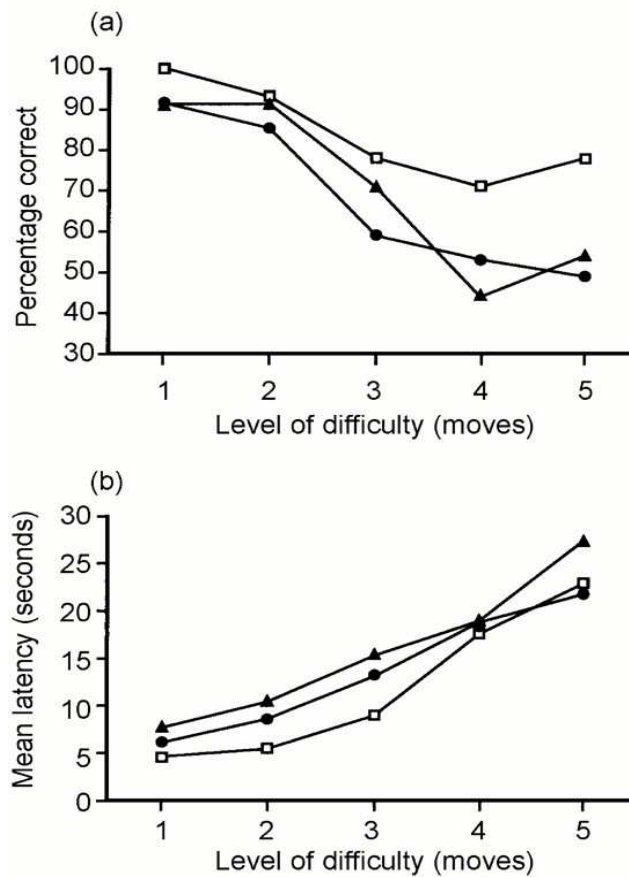
En muchos estudios se utiliza la Torre de Londres en lugar de la TH, ya que es una prueba similar que permite evaluar las FE. La TL fue creada por Shallice (1982) para evaluar deterioros en procesos de planificación en adultos y en la actualidad también se usa para evaluar la planificación en sujetos normales en niños, tanto durante su desarrollo como para evaluaciones neuropsicológicas. (Injoque-Ricle y Burin, 2008).

El sustrato neural de la TH o de la TL implica varias estructuras cerebrales observándose una activación en las áreas corticales prefrontal, cingular, premotora, el parietal y el occipital (Baker et al, 1996; Fincham et al, 2001), así como el aumento de rCBF en la CPF izquierda (Morris et al, 1993) y el estriado (Dagher et al., 1999; Cheesman et al, 2005). En función de esto, podemos afirmar que durante la realización de ambas tareas se activan las mismas áreas cerebrales por lo que, en función de la existencia de escasas investigaciones publicadas con la TH, utilizaremos indistintamente las referencias de estudios con la TL en pacientes bipolares.

La TL, en comparación con la TH, incluye tres modificaciones importantes. En primer lugar, en cada ensayo se presenta un problema nuevo; es decir, un modelo final a alcanzar diferente a partir de una nueva configuración inicial, así la ejecución es mínimamente afectado por el aprendizaje procedural. En segundo lugar, la TL tiene menos reglas a seguir, por lo que la posibilidad de transgresión de las mismas y de cometer errores se reduce (por ejemplo, en la TL los discos son sustituidos por bolas de colores (por lo que, por ejemplo, la regla de no poner un disco mayor encima de uno más pequeño no existe en la TL). Finalmente la TL, en lugar de tener 3 varillas del mismo tamaño como es el caso de la TH, tiene 3 columnas de diferentes tamaño (una larga, una mediana y una pequeña), lo que reduce también la posibilidad de cometer errores (Injoque-Ricle y Burin, 2008).

Debido a la escasez de estudios con la TH, y puesto que ambas pruebas miden la planificación y resolución de problemas y presentan una activación similar a nivel cerebral comentada anteriormente, utilizaremos las referencias bibliográficas encontradas con investigaciones donde se ha utilizado la TL para obtener esa medida.

Murphy et al (2001) presentan resultados de un estudio centrado en el análisis del rendimiento de las FE de los pacientes con manía, depresión y los sujetos control en función del nivel de dificultad de la TL. Las variables dependientes del estudio son: (a) el porcentaje de problemas resueltos correctamente por la primera respuesta y (b) la latencia media de la primera respuesta. Los datos de los pacientes con manía y depresión se han tomado de Murphy et al (1999) y Elliott et al (1996), respectivamente (véase Figura 6).



**Figura 6: Resultados del rendimiento con la TH en pacientes con manía (triángulos), depresión (círculos) y controles (cuadrados) en función del porcentaje de problemas resueltos y la latencia media de la primera respuesta**

Algunos estudios hablan sobre un rendimiento deficitario de los pacientes con TB en fase eutímica en la TL (El-Badri et al, 2001; Thompson et al, 2005). Sin embargo, otros estudios no encuentran déficits significativos en esta tarea en el mismo tipo de pacientes (Ferrier et al, 1999; Krabbendam et al, 2000; Clark et al, 2002).

### **1.9.6.2 Prueba de dígitos**

Se trata de un subtest de la escala verbal de la Escala de Inteligencia para adultos (WAIS).

Originalmente llamada Wechsler-Bellevue (W-B), fue creada por David Wechsler en el año 1939, siendo ésta la versión I de la escala. En 1946 aparece la versión II de la W-B, cambiando la forma de obtención del CI. En 1949 aparece el WISC, aplicable a niños de 5 a 15 años, y en el año 1974 su versión revisada llamada WISC-R,. En 1955 nace el WAIS que evoluciona pasando por el WAIS-R y finalmente llegando a la versión más reciente en el año 1997 (WAIS-III).

En 1981 Wechsler finaliza la estandarización de esta escala revisada, para hacer de ella una prueba confiable y válida. Esta versión revisada se denomina WAIS-R. En 1997 aparece el WAIS-III, que es la versión que más se utiliza en la actualidad.

El WAIS-III es un test construido para evaluar la inteligencia global, entendida como concepto de CI, de individuos entre 16 y 64 años, independientemente de la raza, nivel intelectual, educación, orígenes socioeconómicos y culturales y nivel de lectura. Es individual y consta de 2 escalas: verbal y de ejecución. Está basada en la Teoría bifactorial de Spearman y concibe la inteligencia desde un punto de vista global, ya que está compuesta por habilidades cualitativamente diferentes aunque no independientes. Pero ésta suma de habilidades no sólo se expresa en función de su calidad, sino también de factores no intelectuales como puede ser la motivación. La inteligencia implica cierto grado de competencia global.

La prueba de dígitos está compuesta por dos subpruebas: dígitos directos y dígitos inversos, en las que está implicada la memoria inmediata en las series crecientes de dígitos que implica atención, velocidad, concentración y resistencia a la distracción. Los dígitos directos, siguiendo la división de Jonge y de Jong (1996), son una prueba de amplitud simple, ya que mide el componente que actúa como almacén de la memoria de trabajo y no pone énfasis en la manipulación del material. Sin embargo, los dígitos inversos

implican simultáneamente tanto el almacenamiento como el procesamiento de la información, ya que exige reordenar mentalmente una secuencia de números. A pesar de la distinción propuesta por estos autores, su investigación ha demostrado que estos tipos de tareas de memoria de trabajo están relacionadas y ambas forman una dimensión única (WAIS-III).

Por otra parte, existen grandes diferencias entre ambos subtipos que componen la prueba. Lezak et al (2004) consideran que la prueba de dígitos directos constituye una medida de la eficiencia de la atención y los dígitos inversos serían una tarea más compleja, abarcando no solamente la MCP y aspectos relacionados con la atención, sino que es además una medida de la memoria verbal de trabajo.

Sin embargo, Gerton et al (2004) han comprobado que durante la realización de ambos subtests se activa el córtex prefrontal dorsolateral derecho, el parietal inferior de manera bilateral y el cíngulo anterior.

Aunque el grado de activación varía en función de la dificultad de la prueba, y los dígitos inversos exigen un mayor esfuerzo cognitivo, debido a que ambas pruebas abarcan el mismo sustrato neural han sido incluidas de forma conjunta en el presente estudio.

## **2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1 HIPÓTESIS**

1. El rendimiento en cuanto a las FE, concretamente la planificación y resolución de problemas, en los pacientes con TB en fase eutímica es menor que en los controles sanos.
2. Los pacientes con TB eutímicos presentan déficits en la memoria de trabajo en comparación con los controles sanos.



## **2.2 OBJETIVOS**

1. Comparar el rendimiento de los pacientes con TB en fase eutímica en pruebas de función ejecutiva y memoria de trabajo frente al grupo control.
2. Averiguar si existe relación entre el rendimiento a nivel cognitivo y algunas variables sociodemográficas en los pacientes con TB.
3. Valorar la posible existencia de relación entre el rendimiento en la FE y la memoria de trabajo en pacientes con TB eutímicos y algunas variables clínicas presentes en la evolución de la enfermedad.
4. Establecer si existen diferencias entre el rendimiento cognitivo de los pacientes con TB eutímicos con antecedentes de sintomatología psicótica y sin ellos.
5. Analizar las diferencias en cuanto a FE y memoria de trabajo en pacientes en pacientes con TB-I con respecto a los pacientes con TB-II.

## **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1 DISEÑO**

Estudio de asociación caso - control.

### **3.2 SUJETOS DE ESTUDIO**

#### **3.2.1 Grupo control**

El grupo está formado por 116 voluntarios sanos que residen en el Área 7 de Madrid y en el Área de Salud de Cuenca. Los sujetos han sido evaluados previamente mediante una entrevista estructurada (SCID-I/NP) para descartar la existencia de patología psiquiátrica. Asimismo se les ha administrado la Family History Research Diagnostic Criteria con la finalidad de descartar antecedentes familiares de trastornos psicóticos así como de trastornos del estado de ánimo.

#### **3.2.2 Pacientes**

Se estudian 145 personas diagnosticadas de TB-I o TB-II, con edad comprendida entre los 18 y los 65 años. El diagnóstico se ha realizado según criterios DSM-IV y además se les ha administrado una entrevista estructurada (SCID-I/P). Estos pacientes pertenecen al Área de Salud Mental del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Área VII) y al Área de Salud Mental de Cuenca (Hospital Virgen de la Luz).

Además, todos los sujetos han firmado un consentimiento informado de participación en este estudio tras recibir una explicación detallada de las pruebas de evaluación administradas.

### **3.2.3 Criterios de inclusión**

- 1) Cumplir criterios DSM-IV.
- 2) Haber firmado el correspondiente consentimiento informado.
- 3) Los sujetos con trastorno bipolar deben encontrarse en periodo de eutimia al menos durante los tres meses previos a la realización de la evaluación. Se define la eutimia según los criterios establecidos por Van Gorp (Van Gorp et al, 1998): menos de 7 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton y menos de 6 puntos en la Escala de Manía de Young, mantenidos al menos durante tres meses consecutivos.

### **3.2.4 Criterios de exclusión**

- 1) Presencia de patología orgánica grave.
- 2) Analfabetismo o nivel educativo muy bajo que dificulte la valoración cognitiva.
- 3) Consumo actual de tóxicos (cumplir en el momento del estudio criterios de abuso o dependencia), excepto tabaco.
- 4) Estar en tratamiento con medicación anticolinérgica.
- 5) Retraso mental.
- 6) Antecedentes de tratamiento electroconvulsivo durante los últimos dos años.
- 7) Antecedentes de TCE con pérdida de conciencia.

### **3.2.4.1 Protocolo de estudio**

#### **3.2.4.1.1 Condiciones generales**

El estudio ha contado con la aprobación del Comité Ético y de Investigación de tanto del Hospital Clínico San Carlos como del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca. Además, el proyecto al que pertenece este estudio cumple con los requisitos de la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Durante la realización de dicho estudio se han respetado los principios de la declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa sobre derechos humanos y biomedicina así como de la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma y derechos humanos.

#### **3.2.4.1.2 Estudio clínico**

Tanto en el grupo de pacientes como en el de controles se han recogido las siguientes variables sociodemográficas:

- Edad
- Sexo
- Años de educación
- Ámbito de residencia: urbana o rural
- Estado civil
- Actividad laboral
- Consumo de tabaco

Por otra parte, a los sujetos con patología se les ha administrado una historia clínica protocolizada en la que se han recogido las siguientes variables clínicas:

- Tipo de TB: I o II
- Edad de inicio de la enfermedad
- Tipo de primer episodio
- Años de evolución

- Edad en el momento del primer ingreso
- Número de episodios de depresión o manía
- Número de ingresos hospitalarios
- Antecedentes de episodios psicóticos
- Fármacos utilizados
- Existencia de intento de suicidio

Para determinar el estado a nivel clínico de los pacientes, en el momento de iniciar el estudio, se les han administrado además las adaptaciones en castellano de las siguientes escalas clínicas:

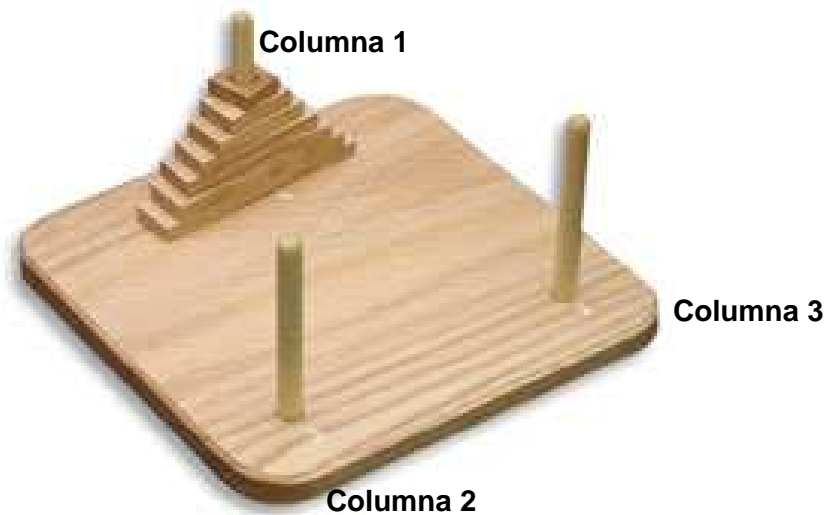
- Escala de depresión de Hamilton
- Escala de manía de Young

### **3.2.4.1.3 Evaluación neuropsicológica**

#### **3.2.4.1.3.1 Planificación y resolución de problemas**

Se lleva a cabo mediante la administración de la TH, prueba que está formada por una base con 3 columnas y 7 piezas de madera con forma rectangular o circular con diferentes tamaños y agujereadas en el medio para poder deslizarse por las columnas. Las columnas pueden estar dispuestas en línea o formando un triángulo, están enumeradas de 1 a 3, siendo la 1 la columna de partida y la 3 la final o columna objetivo.

En la columna 1 se colocan las piezas de madera de mayor a menor tamaño (de abajo a arriba). La tarea consiste en traspasar las piezas de la columna 1 a la 3. La prueba consta de 5 fases, en la primera de ellas se utiliza 3 piezas, en la segunda 4, en la tercera 5 y así sucesivamente. Esta tarea debe realizarse utilizando el mínimo número de movimientos y el menor tiempo posible.



**Figura 7: Representación de la Torre de Hanoi**

Existen dos reglas a la hora de desplazar las piezas a la columna 3:

- 1) Sólo se permite mover un disco cada vez, siendo este el que está en la parte superior de la torre.
- 2) No se puede colocar un disco sobre otro que sea más pequeño que el que movemos.

Para calcular los primeros valores de movimientos mínimos que la persona debe realizar para alcanzar el objetivo se utiliza la siguiente fórmula, siendo “n” el número de piezas del cual se parte:

Teniendo en cuenta la fórmula descrita, el mínimo número de movimientos a realizar según el número de piezas (n) según Rodríguez Ávila (en prensa) queda recogido en la Tabla IV.

**Tabla IV: Número óptimo de movimientos**

n	Nº de movimientos
3	7
4	15
5	31
6	63
7	127

---

En este estudio hemos tenido en cuenta los ensayos pertinentes utilizando solamente 3 y 4 piezas.

### **3.2.4.1.3.2 Memoria de trabajo**

Para evaluar la memoria de trabajo utilizamos la prueba de dígitos del WAIS, que se compone de dos partes: **dígitos directos** y **dígitos inversos**. Ambas partes consisten en cadenas de números aleatorios, de longitud creciente (la primera tiene 2 números y la última 9 en los dígitos directos y 8 en los inversos).

En las Tablas V y VI se muestran la prueba de dígitos directos e inversos respectivamente.



### CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

**Tabla V: Prueba de dígitos directos**

ORDEN DIRECTO			Punt. Intento		Puntuación elemento		
Elemento/Intento							
1	1	1-7	0	1	0	1	2
	2	6-3	0	1			
2	1	5-8-2	0	1	0	1	2
	2	6-9-4	0	1			
3	1	6-4-3-9	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-6	0	1			
4	1	4-2-7-3-1	0	1	0	1	2
	2	7-5-8-3-6	0	1			
5	1	6-1-9-4-7-3	0	1	0	1	2
	2	3-9-2-4-8-7	0	1			
6	1	5-9-1-7-4-2-8	0	1	0	1	2
	2	4-1-7-9-3-8-6	0	1			
7	1	5-8-1-9-2-6-4-7	0	1	0	1	2
	2	3-8-2-9-5-1-7-4	0	1			
8	1	2-7-5-8-6-2-5-8-4	0	1	0	1	2
	2	7-1-3-9-4-2-5-6-8	0	1			

**Tabla VI: Prueba de dígitos inversos**

ORDEN INVERSO			Punt. Intento		Puntuación elemento		
Elemento/Intento							
1	1	2-4	0	1	0	1	2
	2	5-7	0	1			
2	1	6-2-9	0	1	0	1	2
	2	4-1-5	0	1			
3	1	3-2-7-9	0	1	0	1	2
	2	4-9-6-8	0	1			
4	1	1-5-2-8-6	0	1	0	1	2
	2	6-1-8-4-3	0	1			
5	1	5-3-9-4-1-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-4-8-5-6	0	1			
6	1	8-1-2-9-3-6-5	0	1	0	1	2
	2	4-7-3-9-1-2-8	0	1			
7	1	9-4-3-7-6-2-5-8	0	1	0	1	2
	2	7-2-8-1-9-6-5-3	0	1			

El evaluador va leyendo los dígitos en voz alta de uno en uno (aproximadamente un número por segundo) y cuando termina de leer cada serie de números le pide al paciente que lo repita seguidamente. En los dígitos directos el sujeto debe repetir los números en el mismo orden en que los ha escuchado y en los dígitos inversos debe repetirlos en orden contrario (desde el último hasta el primero).

La finalización de la prueba está marcada por el error en la repetición de dos secuencias seguidas de números.

### **3.2.4.2 Análisis estadístico**

Para el análisis del estudio hemos empleado el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 12.0.

Previamente se diseñó una base de datos que contempló todos los datos sociodemográficos, clínicos, cognitivos para los casos y los controles. Los datos fueron examinados para comprobar si cada variable cumplía los requisitos para realizar un análisis paramétrico.

En cuanto a las variables normales se ha trabajado con medias y desviaciones estándar; utilizando pruebas T para muestras independientes o ANOVA, según cada el caso. Por otra parte, en las variables que no cumplían los criterios de normalidad, se empleó el test de la mediana. Para los análisis multivariante se utilizaron pruebas de regresión lineal o logística en función de la normalidad de las variables.

En el análisis estadístico de variables cuantitativas se utilizaron las correlaciones de Pearson y de Spearman según normalidad.

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias absolutas y porcentajes y analizadas por tablas de contingencia en las que se seleccionó como valor estadístico la razón de verosimilitud.

El tamaño del efecto (d de Cohen's) se calculó mediante la fórmula siguiente

$$d \text{ de Cohen} = M1 - M2 / \text{Spooled}$$

En esta fórmula M1 y M2 representan las medias aritméticas de los grupos comparados y Spooled es la desviación estándar global de los grupos, que se ha hallado de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Spooled} = \sqrt{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / 2)}$$

Siendo  $\sigma_1$  y  $\sigma_2$  las desviaciones estándar de cada grupo.

De acuerdo con Cohen el tamaño del efecto fue clasificado como: trivial ( $d < 0,2$ ), pequeño ( $0,2 \leq d < 0,5$ ), medio ( $0,5 \leq d < 0,8$ ) y grande ( $d \geq 0,8$ ) (448).

Para las variables no paramétricas, y ante la falta de una prueba de análisis equivalente, exponemos el resultado obtenido como valor orientativo. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor de 0,05.

## **4 RESULTADOS**

## 4.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

### 4.1.1 Pacientes con TB frente a controles

A continuación, en la Tabla VII se recogen las variables sociodemográficas tanto del grupo de pacientes con TB como de los controles.

No se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, aunque el porcentaje de mujeres en el grupo con TB ha sido ligeramente mayor que en el grupo control (58,8% frente al 55,6% respectivamente).

Sin embargo, sí se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la variable de la actividad laboral, siendo mayor la frecuencia de personas en activo en el momento del estudio en el grupo de los controles ( $X^2=42,24$ ;  $p<0,001$ ).

En cuanto al ámbito de residencia, el grupo control también difiere significativamente del grupo con TB siendo en los controles más frecuente la residencia en el ámbito urbano ( $X^2=7,4$ ;  $p=0,007$ ). Asimismo, en cuanto al estado civil, se encuentra una diferencia significativa en la frecuencia de personas casadas, siendo más elevada la cifra en el grupo control ( $X^2=14,3$ ;  $p=0,003$ ).

No se encontraron diferencias significativas en la dominancia, aunque el porcentaje de zurdos fue mayor en el grupo de los pacientes (8,5% de pacientes con TB zurdos frente a 3,3% pacientes del grupo control:  $X^2=2,3$ ;  $p=1,127$ ).

Tabla VII: Características sociodemográficas en pacientes con TB frente a controles. Variables cualitativas.

	Controles (N=116)	TB (N=145)	X <sup>2</sup>	p-valor
<b>Sexo (%)</b>				
Hombres	44,4	41,2	0,345	0,557
Mujeres	55,6	58,8		
<b>Residencia (%)</b>				
Urbana	84,7	68	7,4	<b>0,007</b>
Rural	15,3	32		
<b>Actividad laboral (%)</b>				
Activos	91,8	56,8	42,24	<b>&lt;0,001</b>
No activos	8,2	43,2		
<b>Estado civil (%)</b>				
Solteros	31,3	39,5	14,03	<b>0,003</b>
Casados	64,6	44,9		
Otros	4	15,6		
<b>Dominancia (%)</b>				
Diestros	96,7	91,5	2,3	0,127
Zurdos	3,3	8,5		

En la Tabla VIII se recogen los datos sociodemográficos cuantitativos. En lo que refiere a la edad, aunque no se hallaron diferencias significativas, los pacientes con TB presentaron una media levemente superior ( $T=1,4$ ;  $p=0,162$ ).

En relación a los años de educación, sí se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo inferior el nivel educativo en el grupo bipolar ( $T=4,7$ ;  $<0,001$ ), así como en el nivel intelectual encontrado mediante el ítem de vocabulario del WAIS, donde los pacientes con TB obtuvieron una puntuación menor ( $T=5,5$ ;  $p<0,001$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla VIII: Características sociodemográficas de los grupos con TB frente a controles. Variables cuantitativas.**

	<b>TB (N=145)</b>	<b>Controles (N=116)</b>	<b>T</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	44±11,55	41,98±12,16	1,4	0,162
<b>Años educación</b>	13,08±4,2	15,7±4,98	4,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Vocabulario</b>	35,2±10,8	41,85±8,79	5,5	<b>&lt;0,001</b>

En cuanto al hábito tabáquico, ha sido dividido en dos categorías: fumadores y no fumadores (que incluyó a personas que nunca habían fumado así como a exfumadores). Se ha observado que fumaban más los pacientes con TB, aunque la diferencia no aparece como significativa ni de forma cualitativa (T=3,4; p=0,064) ni cuantitativa (T=2,6; p=0,01).

**Tabla IX: Consumo de tabaco en pacientes con TB frente a controles.**

	<b>TB (N=145)</b>	<b>Controles (N=116)</b>	<b>T (X<sup>2</sup>)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hábito Tabáquico (%)</b>				
<b>Fumador</b>	39	27,9	3,4	0,064
<b>No fumador*</b>	61	72,1		
<b>Nº cigarrillos/día</b>	8,47±13,3	4,7±10	2,6	0,01

\* En el grupo de los no fumadores se incluyen los exfumadores

#### **4.1.2 Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos frente a pacientes sin antecedentes**

Al clasificar a los pacientes con TB por la presencia o ausencia de antecedentes psicóticos hemos podido observar que el 66,9% (N= 97) de los 145 pacientes que componían la muestra total tenía antecedentes de sintomatología psicótica y el 33,1 % (N= 48) nunca había tenido un episodio de este tipo.

A continuación, en la Tabla X, se muestran las características sociodemográficas cualitativas de los pacientes con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Entre estos grupos encontramos homogeneidad en la distribución por sexos ( $X^2 = 0,047$ ;  $p = 0,829$ ), siendo ligeramente más alta la frecuencia de mujeres en el grupo de pacientes con antecedentes.

No se encuentran diferencias en cuanto al lugar de residencia y la actividad laboral. Con respecto al estado civil, en el grupo de pacientes con sintomatología psicótica previa hubo menos sujetos casados que en el que los pacientes carecían de estos antecedentes (37,1 % vs 62,5 %) ( $X^2 = 11,4$ ;  $p = 0,01$ ).

En relación a la dominancia, observamos una mayor frecuencia de zurdos en los pacientes sin antecedentes, aunque no encontramos una diferencia significativa ( $X^2 = 0,270$ ;  $p = 0,604$ ).



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla X: Características sociodemográficas de los grupos con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Variables cualitativas.**

	<b>TB con a. psicóticos (N=97)</b>	<b>TB sin a. psicóticos (N=48)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo (%)</b>				
Hombres	39,2	41,7	0,083	0,773
Mujeres	60,8	58,3		
<b>Residencia (%)</b>				
Urbana	70,1	64,6	0,447	0,504
Rural	29,9	35,4		
<b>Actividad laboral (%)</b>				
Activo	57,3	56,3	0,014	0,905
No activo	42,7	43,7		
<b>Estado civil (%)</b>				
Soltero	45,4	25	11,4	<b>0,01</b>
Casado	37,1	62,5		
Otros	17,5	12,5		
<b>Dominancia (%)</b>				
Diestros	92,6	89,5	0,270	0,604
Zurdos	7,4	10,5		

Las variables cuantitativas están recogidas en la Tabla XI. No se han encontrado diferencias en cuanto a la edad de los sujetos ( $T=0,03$ ;  $p=0,974$ ), ni en relación a los años de educación ( $T=0,18$ ;  $p=0,858$ ), así como en cuanto al nivel intelectual premórbido, ya que los dos grupos presentan puntuaciones bastante igualadas en la prueba de vocabulario del WAIS ( $T=1,1$ ;  $p=0,28$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XI: Características sociodemográficas de los grupos con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos. Variables cuantitativas.**

	<b>TB con a. psicóticos (N=97)</b>	<b>TB sin a. psicóticos (N=48)</b>	<b>T</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	44,3 ± 11,3	44,2 ± 12,4	0,03	0,974
<b>Años educación</b>	13,1 ± 4,2	13,2 ± 4,3	0,18	0,858
<b>Vocabulario</b>	34,5 ± 10,5	36,6 ± 11,6	1,1	0,28

Tampoco se encontraron diferencias en cuanto al consumo de tabaco entre pacientes con o sin antecedentes de sintomatología psicótica, aún cuando se unifica el grupo de no fumadores con el de exfumadores como se puede observar en la Tabla XII.

**Tabla XII: Consumo de tabaco en pacientes con TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	<b>TB con a. sént.psic (N=97)</b>	<b>TB sin a sént.psic (N=48)</b>	<b>T (X<sup>2</sup>)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hábito Tabáquico (%)</b>				
<b>Fumador</b>	41	34,2	0,505	0,477
<b>No fumador*</b>	59	65,8		
<b>Nº cigarrillos/día</b>	9,2 ± 13,8	6,5 ± 12	1,1	0,264

\* En el grupo de los no fumadores se incluyen los exfumadores

### **4.1.3 Pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II**

Al clasificar el grupo total de pacientes según el tipo de TB, nos encontramos con 116 pacientes con TB-I y 29 pacientes con TB-II (80% y 20% respectivamente). En la Tabla XIII se presentan las variables sociodemográficas cualitativas de los pacientes con TB-I y con TB-II.

En cuanto al sexo, aunque no hay diferencias significativas, se observó un mayor porcentaje de mujeres en el grupo con TB-II (57,8% de mujeres con TB-I y 65,5% con TB-II).

Encontramos homogeneidad entre ambos grupos en la distribución por ámbito de residencia, así como por la actividad laboral, teniendo los dos grupos frecuencias similares en ambas variables.

Aunque no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al estado civil, se observaron más sujetos solteros entre los pacientes con TB-I que en el grupo con diagnóstico de TB-II (43,1% frente al 27,6% respectivamente) ( $X^2 = 3,256$ ;  $p = 0,354$ ).

En la dominancia, encontramos que había una mayor frecuencia de zurdos en los pacientes con TB-I, ya que los pacientes con TB-II son diestros en su totalidad ( $X^2 = 4,076$ ;  $p = 0,043$ ).

**Tabla XIII: Características sociodemográficas de los grupos con TB-I frente a pacientes con TB-II. Variables cualitativas.**

	TB-I (N=116)	TB-II (N=29)	X <sup>2</sup>	p-valor
Sexo (%)				
Hombres	42,2	34,5	0,587	0,444
Mujeres	57,8	65,5		
Residencia (%)				
Urbana	68,1	69,0	0,008	0,929
Rural	31,9	31,0		
Actividad laboral (%)				
Activo	57,4	55,2	0,046	0,829
No activo	42,6	44,8		
Estado civil (%)				
Soltero	43,1	27,6	3,256	0,354
Casado	42,2	58,6		
Otros	13,8	13,8		
Dominancia (%)				
Diestros	89,0	100,0	0,270	0,604
Zurdos	11,0	0,0	4,076	0,043

En la Tabla XIV están recogidas las variables cuantitativas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ( $T=0,487$ ;  $p=0,627$ ) ni en los años de educación ( $T=0,474$ ;  $p=0,638$ ).

Sin embargo, en cuanto al nivel intelectual premórbido se encontraron diferencias significativas entre pacientes con TB-I y pacientes con TB-II, siendo en éste último más alta la puntuación en el test de vocabulario ( $T=2,048$ ;  $p=0,042$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XIV: Características sociodemográficas de los grupos con TB-I y TB-II. Variables cuantitativas.**

	<b>TB-I (N=116)</b>	<b>TB-II (N=29)</b>	<b>T</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>	43,66 ± 11,5	44,83 ± 12,01	0,487	0,627
<b>Años educación</b>	12,96 ± 4,11	13,62 ± 4,67	0,474	0,638
<b>Vocabulario</b>	34,41 ± 11,10	38,97 ± 8,80	2,048	<b>,042</b>

En relación al consumo de tabaco, no se encontraron diferencias entre los dos grupos de pacientes como se puede observar en la Tabla XV.

**Tabla XV: Consumo de tabaco en pacientes con TB-I y TB-II**

	<b>TB-I (N=97)</b>	<b>TB-II (N=48)</b>	<b>T (X<sup>2</sup>)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Hábito Tabáquico (%)</b>				
<b>Fumador</b>	43,4	22,7	3,4	0,064
<b>No fumador*</b>	56,6	77,3		
<b>Nº cigarrillos/día</b>	9,3±13,6	5,8±12,03	1,26	0,211

\* En el grupo de los no fumadores se incluyen los exfumadores

## 4.2 VARIABLES CLÍNICAS

En la Tabla XVI se muestran los resultados de las variables clínicas cuantitativas de los pacientes estudiados. Dentro de estas variables es interesante destacar que las valoraciones en las escalas de Jung y Hamilton se encontraron dentro de los rangos normales en el momento del estudio. De igual manera, recogemos las comparaciones entre esas variables cuando los pacientes habían tenido antecedentes de sintomatología psicótica o no.

Observamos la existencia de diferencias significativas en el número de ingresos sin corregir por los años de evolución ( $T=2,2$ ;  $p=0,032$ ) y el número de episodios maníacos tanto sin corregir ( $T=4,1$ ;  $p<0,001$ ) como corregidos por los años de evolución ( $T=2,5$ ;  $p=0,012$ ) que son menores en el grupo de pacientes sin antecedentes de sintomatología psicótica.

También se observa una tendencia a presentar menos años de evolución de la enfermedad ( $T=1,7$ ;  $0,097$ ), una edad de inicio más tardía ( $T=1,7$ ;  $p=0,097$ ) y un mayor número de episodios depresivos corregidos por los años de evolución ( $T=1,8$ ;  $0,074$ ) en estos pacientes sin sintomatología psicótica previa.

**Tabla XVI: Variables clínicas cuantitativas. Diferencias entre TB con y sin antecedentes psicóticos**

	TB (N=145)	TB con a. psicóticos (N=97)	TB sin a. psicóticos (N=48)	T	p-valor (con a. psicóticos vs sin a. psicóticos)
<b>Edad inicio (años)</b>	26,8 ± 10,2	25,6 ± 10	29 ± 10,2	1,9	0,054
<b>Años evolución</b>	17,2 ± 11,1	18,5 ± 10,9	15,2 ± 11,2	1,7	0,097
<b>Meses estabilidad</b>	32 ± 41,02	31,7 ± 37,4	33,3 ± 48,2	0,2	0,831
<b>Edad 1º ingreso (años)</b>	30,1 ± 10,9	29,1 ± 10,3	33 ± 12,7	1,6	0,115
<b>Nº ingresos</b>	2,87 ± 3,8	3,4 ± 3,7	1,9 ± 4	2,2	<b>0,032</b>

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	TB (N=145)	TB con a. psicóticos (N=97)	TB sin a. psicóticos (N=48)	T	p-valor (con a. psicóticos vs sin a. psicóticos)
Nº ingresos *	0,21 ± 0,3	0,22 ± 0,22	0,18 ± 0,42	0,8	0,416
Nº ingresos manía	2,1 ± 2,9	2,6 ± 3,2	1 ± 1,5	4,1	<b>&lt;0,001</b>
Nº ingresos manía *	0,15 ± 0,19	0,18 ± 0,20	0,09 ± 0,17	2,5	<b>0,012</b>
Nº episodios manía/ hipomanía	6,4 ± 8,1	8,4 ± 0,9	7,5 ± 1,1	0,6	0,5
Nº episodios manía/hipomanía *	0,6 ± 1,4	0,41 ± 0,38	0,97 ± 2,44	1,5	0,142
Nº episodios depresión	7,5 ± 12,3	13,7 ± 1,5	9,2 ± 1,4	0,6	0,514
Nº episodios depresión *	0,6 ± 1,19	0,44 ± 0,82	0,93 ± 1,7	1,8	0,074
Escalas psicopatológicas					
Young	0,97 ± 2,03	1,15 ± 2,4	0,66 ± 1,3	1,3	0,191
Hamilton	3,03 ± 2,6	3,3 ± 2,9	2,6 ± 2	1,4	0,174

\* Los ingresos están corregidos por el número de años de evolución de la enfermedad

En la Tabla XVII, se muestran los resultados de las variables cualitativas para pacientes con y sin antecedentes psicóticos.

En cuanto a los intentos de suicidio el porcentaje encontrado fue del 17,1 % en el grupo completo de los pacientes con TB. Al dividir el grupo de pacientes totales en función de la existencia o no de sintomatología psicótica previa, no se encontraron diferencias significativas, aunque los que sí tenían estos antecedentes presentaron un porcentaje más elevado de intentos autolíticos, no alcanzándose sin embargo la significación estadística ( $X^2=1,2$ ;  $p=0,536$ ).

Teniendo en cuenta el tipo de primer episodio de los dos grupos sí encontramos diferencias significativas a nivel estadístico. En los pacientes con TB con antecedentes psicóticos se ha encontrado que un 54,7 % inició la

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

enfermedad con un episodio maníaco, mientras que en el caso de los que no tuvieron antecedentes psicóticos el 66,7% empezó la enfermedad con sintomatología de tipo depresivo.

En último lugar, en los pacientes sin antecedentes psicóticos se encontró una mayor frecuencia de pacientes con TB-II que en el grupo con antecedentes, siendo esa cifra de prácticamente la mitad de pacientes de dicho grupo ( $X^2 = 33,3$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabla XVII: Variables clínicas cualitativas. Diferencias entre TB con y sin antecedentes psicóticos**

	TB (N=145)	TB con antec. psicóticos (N=97)	TB sin antec. psicótico s (N=48)	$X^2$	p-valor (antec. psicóticos vs sin antec. psic)
<b>Intento de Suicidio (%)</b>					
<b>Sí</b>	17,1	18,8	14,6	1,2	0,536
<b>No</b>	82,9	81,2	85,4		
<b>Tipo primer episodio (%)</b>					
<b>Depresión</b>	49,7	41,1	66,7	8,9	<b>0,012</b>
<b>Manía</b>	46,2	54,7	29,2		
<b>Otros</b>	4,1	4,2	4,2		
<b>Tipo TB (%)</b>					
<b>TB-I</b>	80,1	93,8	52,1	33,3	<b>&lt; 0,001</b>
<b>TB-II</b>	19,9	6,3	47,9		

En la Tabla XVIII se muestran los resultados hallados en relación al tratamiento farmacológico de los pacientes con TB.

Se ha observado que a los pacientes con historia de episodios psicóticos se les ha prescrito con mayor frecuencia litio ( $X^2 = 7,4$ ;  $p = 0,007$ ). Sin embargo, el grupo sin esos antecedentes ha presentando un mayor consumo de otro tipo de estabilizadores del humor ( $X^2 = 13,04$ ;  $p = 0,023$ ), siendo los fármacos más



utilizados el valproico y la lamotrigina. En el grupo con episodios psicóticos previos como segunda elección después del litio encontramos la carbamazepina (22,7 %).

No se han encontrado diferencias significativas en cuanto al número de estabilizadores totales ni en el número de psicofármacos entre los dos grupos de pacientes.

Finalmente, el porcentaje de pacientes con antecedentes psicóticos que tomaba antidepresivos (24,7 %) fue significativamente menor que el del grupo que no tenía estos antecedentes (41,7 %) ( $X^2 = 4,2$ ;  $p = 0.039$ ).

**Tabla XVIII: Tratamiento farmacológico de pacientes con TB con antecedentes psicóticos y sin antecedentes psicóticos**

Fármacos	TB (%) (N=145)	TB con a. psicóticos (%) (N=97)	TB sin a. psicóticos (%) (N=148)	$X^2$	p-valor (psic vs no psic)
Litio	71,4	78,4	56,3	7,4	<b>0,007</b>
Otro estabilizador	53,1	48,5	64,6	13,04	<b>0,023</b>
Carbamazepina	18,4	22,7	10,4		
Valproico	15	11,3	22,9		
Lamotrigina	16,3	12,4	25		
Topiramato	0,7	-	2,1		
Otros	2,7	2,1	4,2		
Número estabilizadores				0,266	0,607
0	3,4	4,1	2,1		
1	66	61,9	72,9		
2	29,9	34	22,9		
3	0,7	-	2,1		
Antipsicóticos	26,7	38,5	2,1	32	<b>&lt; 0,001</b>
Clozapina	1,4	2,1	-	1,6	0,203
Antidepresivos	29,9	24,7	41,7	4,2	<b>0,039</b>

Fármacos	TB (%) (N=145)	TB con a. psicóticos (%) (N=97)	TB sin a. psicóticos (%) (N=148)	$\chi^2$	p-valor (psic vs no psic)
Benzodiazepinas	33,3	34	33,3	0,007	0,934
Psicofármacos totales ( $\leq 2$ )	57,8	56,7	58,3	0,04	0,852

#### 4.2.1 Pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II

Los resultados recogidos en la Tabla XIX se refieren a las variables clínicas cuantitativas.

No se encontraron diferencias significativas entre las puntuaciones medias en la Escala de manía de Young y la Escala de depresión de Hamilton entre los grupos de pacientes con TB-I y con TB-II. Sin embargo, se observa una mayor patología residual en los pacientes con TB-I que en los que tienen TB-II.

La media de edad de inicio de la patología ha sido muy similar para ambos subtipos de TB, por lo que no existe significación estadística ( $T=0,309$ ;  $0,758$ ), aunque es más temprana la aparición del trastorno en el TB-I.

No se encontraron diferencias en los años de evolución de la enfermedad ( $T=0,253$ ;  $0,800$ ) ni en los meses de estabilidad de la misma ( $T=0,708$ ;  $p=0,480$ ), así como tampoco en la edad del paciente en el momento del primer ingreso ( $T=0,344$ ;  $0,732$ ), siendo ligeramente menor en los pacientes con TB-I.

Los pacientes con TB-I presentaron un mayor número de ingresos totales ( $T=2,18$ ;  $p=0,031$ ) y también un mayor número de ingresos por manía ( $T=7,88$ ;  $p=0,000$ ). Asimismo, los ingresos y los episodios de los pacientes se analizaron corrigiéndolos por el número de años de evolución de la enfermedad de cada sujeto. Las diferencias anteriormente mencionadas persisten aún después de realizar dichas correcciones, por lo que los pacientes con TB-I siguen presentando diferencias significativas tanto en el número de ingresos totales ( $T=1,5$ ;  $p=0,124$ ) como en los ingresos por manía ( $T=7,88$ ;  $p=0,000$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En relación a las diferencias en el número de episodios de manía e hipomanía en ambos grupos encontramos que tanto en el valor directo como en la puntuación corregida por el nº de ingresos, aunque no existían diferencias significativas, estos episodios han sido más frecuentes en pacientes con TB-I ( $T=0,539$ ;  $p=0,591$ ).

En el número de episodios de depresión, se ha observado que casi han alcanzado la significación estadística, siendo más frecuentes en los pacientes con TB-II que con TB-I ( $T=1,96$ ;  $p=0,52$ ). No obstante, al hacer la corrección por los años de evolución de la enfermedad se encontró que sí existió diferencia significativa ( $T=2,37$ ,  $p=0,022$ ).

**Tabla XIX: Variables clínicas cuantitativas. Diferencias entre TB-1 y TB-II**

	<b>TB (N=145)</b>	<b>TB -1 (N=116)</b>	<b>TB -2 (N=29)</b>	<b>T</b>	<b>p-valor (TB-I vs TB-II)</b>
<b>Edad inicio (años)</b>	26,8 ± 10,2	26,5±10,15	27,14 ± 9,74	,309	,758
<b>Años evolución</b>	17,2 ± 11,1	17,14±11,1 7	17,72 ± 11,00	,253	,800
<b>Meses estabilidad</b>	32 ± 41,02	33,59±41,6 4	27,39 ± 39,82	,708	,480
<b>Edad 1º ingreso (años)</b>	30,1 ± 10,9	30,01 ± 10,99	31,33 ± 11,54	,344	,732
<b>Nº ingresos</b>	2,87 ±3,8	3,23 ± 3,61	1,52 ± 4,48	2,18	<b>,031</b>
<b>Nº ingresos *</b>	0,21 ± 0,3	0,23 ± 0,23	0,13 ± 0,49	1,5	,124
<b>Nº ingresos manía</b>	2,1 ± 2,9	2,57 ± 3,02	0,21 ± 0,56	4,19	<b>,000</b>
<b>Nº ingresos manía *</b>	0,15 ± 0,19	0,19 ± 0,20	0,01 ± 0,03	7,88	<b>,000</b>
<b>Nº episodios manía/ hipomanía</b>	6,4 ± 8,1	6,22 ± 7,89	7,14 ±9,03	,539	,591
<b>Nº episodios manía/hipomanía *</b>	0,6 ± 1,4	0,41 ± 0,36	1,27 ± 3,04	1,5	,149
<b>Nº episodios depresión</b>	7,5 ± 12,3	6,52 ± 12,88	11,7 ± 9,28	1,96	,052
<b>Nº episodios</b>	0,6 ± 1,19	0,44 ± 0,78	1,24 ± 2,04		

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	TB (N=145)	TB -1 (N=116)	TB -2 (N=29)	T	p-valor (TB-I vs TB-II)
<b>depresión *</b>					
<b>Escalas</b>					
<b>psicopatológicas</b>					
<b>Young</b>	0,97 ± 2,03	1,08 ± 2,19	0,56 ± 1,34		
<b>Hamilton</b>	3,03 ± 2,6	3,19 ± 2,79	2,44 ± 1,95	1,30	,197

\* Los ingresos están corregidos por el número de años de evolución de la enfermedad

En la Tabla XX se recogen las diferencias en las variables clínicas cualitativas entre pacientes con TB-I y TB-II.

El porcentaje de intentos de suicidio fue del 20% en los pacientes con TB-I y del 6,9% en los que tenía TB-II, aunque no se llega a la significación estadística ( $\chi^2=3,28$ ;  $p=0,07$ ).

Sin embargo, sí existían diferencias significativas en el tipo de primer episodio de los dos grupos, de tal forma que los pacientes con TB-I empezaban en su mayoría con un episodio de manía y los pacientes con TB-II con uno de depresión ( $\chi^2=23,24$ ;  $p=0,000$ ).

**Tabla XX: Variables clínicas cualitativas. Diferencias entre TB-I y TB-II**

	TB (N=145)	TB-I (N=116)	TB-II (N=29)	$\chi^2$	p-valor (TB-I frente a TB-II)
Intento de Suicidio (%)					
Sí	17,1	20	6,9	3,28	0,07
No	82,9	80	93,1		
Tipo primer episodio (%)					
Depresión	49,7	43	75,9	23,24	0,000
Manía	46,2	55,3	13,8		
Otros	4,1	1,7	10,3		

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En la Tabla XXI se exponen los resultados encontrados en lo referente a la medicación. La prescripción de litio era más habitual para los pacientes con TB-I ( $\chi^2=6,1$ ;  $p=0,013$ ). Sin embargo, los pacientes con TB-II tuvieron un mayor consumo de otros estabilizadores del humor ( $\chi^2=13,5$ ;  $p=0,019$ ), siendo los más utilizados en este caso la lamotrigina y el valproico.

En cuanto al número de estabilizadores también se han encontrado diferencias significativas ( $\chi^2=9,2$ ;  $p=0,027$ ).

Los dos grupos también se diferencian en el consumo de antidepresivos, siendo significativamente mayor en los pacientes con TB-II ( $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,007$ ).

Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en la pauta de antipsicóticos ( $\chi^2=2,3$ ;  $p=0,310$ ), benzodiazepinas ( $\chi^2=0,125$ ;  $p=0,724$ ) ni en los psicofármacos totales ( $\chi^2=0,063$ ;  $p=0,801$ ).

**Tabla XXI: Tratamiento farmacológico en pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II**

<b>Fármacos</b>	<b>TB 1 (%) (N=116)</b>	<b>TB 2 (%) (N=29)</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p-valor (TB1 vs TB2)</b>
<b>Litio</b>	75,9	51,7	6,1	<b>0,013</b>
<b>Otro estabilizador</b>				
<b>Carbamazepina</b>	22,4	3,4	13,5	<b>0,019</b>
<b>Valproico</b>	12,9	20,7		
<b>Lamotrigina</b>	14,7	24,1		
<b>Topiramato</b>	-	3,4		
<b>Otros</b>	1,7	6,9		
<b>Número estabilizadores</b>			9,2	<b>0,027</b>
<b>0</b>	1,7	10,3		
<b>1</b>	65,5	69		
<b>2</b>	32,8	17,2		
<b>3</b>	-	3,4		
<b>Antipsicóticos</b>	46,6	34,5	2,3	0,310
<b>Clozapina</b>	1,7	-	0,9	0,343

Fármacos	TB 1 (%) (N=116)	TB 2 (%) (N=29)	$\chi^2$	p-valor (TB1 vs TB2)
Antidepresivos	25	51,7	7,4	<b>0,007</b>
Benzodiazepinas	34,5	31	0,125	0,724
Psicofármacos totales ( $\leq 2$ )	57,8	55,2	0,063	0,801

### 4.3 VARIABLES COGNITIVAS

#### 4.3.1 Torre de Hanoi. Funciones ejecutivas

##### 4.3.1.1 Análisis intergrupar

##### 4.3.1.1.1 Pacientes con TB versus sujetos control

Al realizar el análisis caso-control de las cuatro variables seleccionadas de la TH nos encontramos con una variable que no cumplía los criterios de normalidad (*número de errores cometidos* con 3 y 4 piezas). Por consiguiente, en el análisis de esta variable se emplearon los correspondientes estudios no paramétricos.

En la Tabla XXII se recogen los resultados obtenidos en la TH. A través del test de Student para muestras independientes (o por la prueba de la mediana) se pudo observar que en todas las variables de la TH los pacientes obtuvieron peores resultados que los controles. Así, podemos comprobar que los pacientes realizaron un mayor *número de movimientos totales* tanto con 3 piezas ( $T=3,46$ ;  $p<0,001$ ) como con 4 piezas ( $T=2,45$ ;  $0,015$ ) y como consecuencia de esto, también realizaron un mayor *número de movimientos correctos* con 3 y 4 piezas ( $T=2,59$ ;  $p=0,010$  y  $T=1,82$ ;  $0,070$ ). No obstante, obtuvieron un mayor *número de errores* con 3 y 4 piezas ( $\chi^2=22,17$ ;  $p<0,001$  y  $T=25,23$ ;  $p<0,001$ ), así como también emplearon más *tiempo* en la ejecución de la tarea con ambas piezas que los controles ( $T=5,31$ ;  $p<0,001$  y  $T=7,88$ ;  $p<0,001$ ).

**Tabla XXII: Comparación de resultados obtenidos en la TH entre sujetos controles y pacientes con TB**

	Controles (N=124)			TB (N=136)			T (!: X2)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	9,95	3,75	9,00	11,78	4,75	11,0	3,46	<0,001
4 piezas	24,52	9,59	22,0	27,99	13,04	25	2,45	,015
Nº Aciertos								
3 piezas	9,75	3,61	9,00	11,03	4,27	9,50	2,59	,010
4 piezas	24,30	9,62	22,0	26,64	11,0	25	1,82	,070
Nº errores								
3 piezas	,20	,52	,00	,74	1,13	,00	22,17*	<0,001
4 piezas	,23	,68	,00	1,41	3,54	,00	25,23*	<0,001
Tiempo								
3 piezas	6,64	5,68	5,4	10,46	5,92	9,42	5,31	<0,001
4 piezas	5,62	2,52	5,32	9,09	4,38	8,96	7.88	<0,001

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )

A continuación se exponen una serie de figuras que muestran los resultados anteriores (véanse Figura 8, Figura 9 y Figura 10). En ellas podemos observar que los pacientes con TB realizan un mayor número de movimientos totales para finalizar la tarea. Además comenten un más errores con una diferencia importante con respecto al grupo control y también emplean más tiempo en cada movimiento realizado que dicho grupo. En los movimientos totales y los errores las mayores diferencias entre pacientes y controles se encuentran en el ensayo con 4 piezas, mientras que en el tiempo (expresado en la figura como segundos por movimiento realizado) las diferencias son similares entre ambos ensayos.

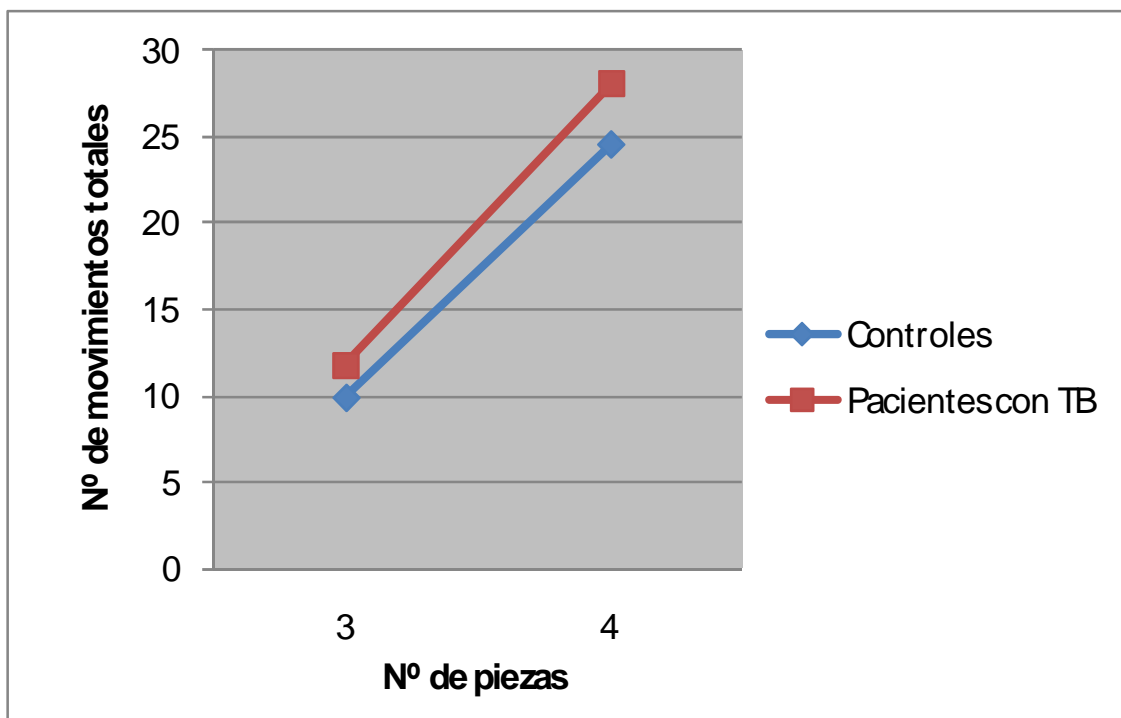


Figura 8: Comparación movimientos totales entre pacientes y controles

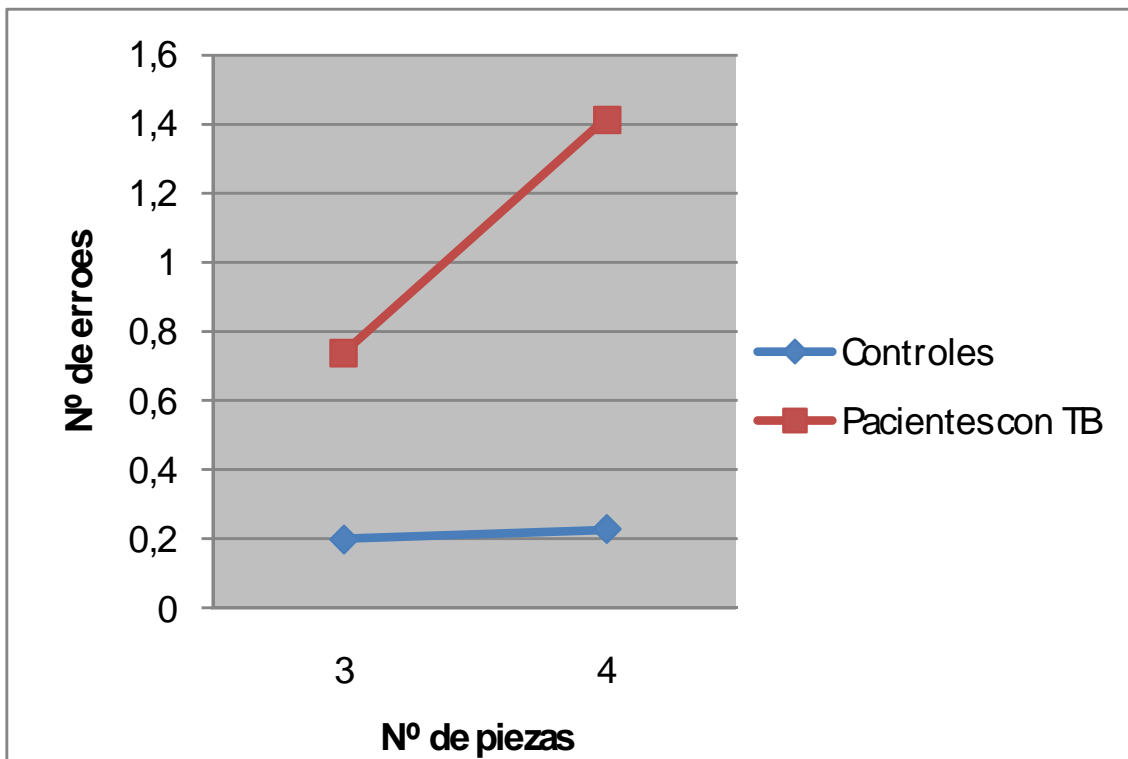


Figura 9: Comparación del número de errores entre pacientes y controles



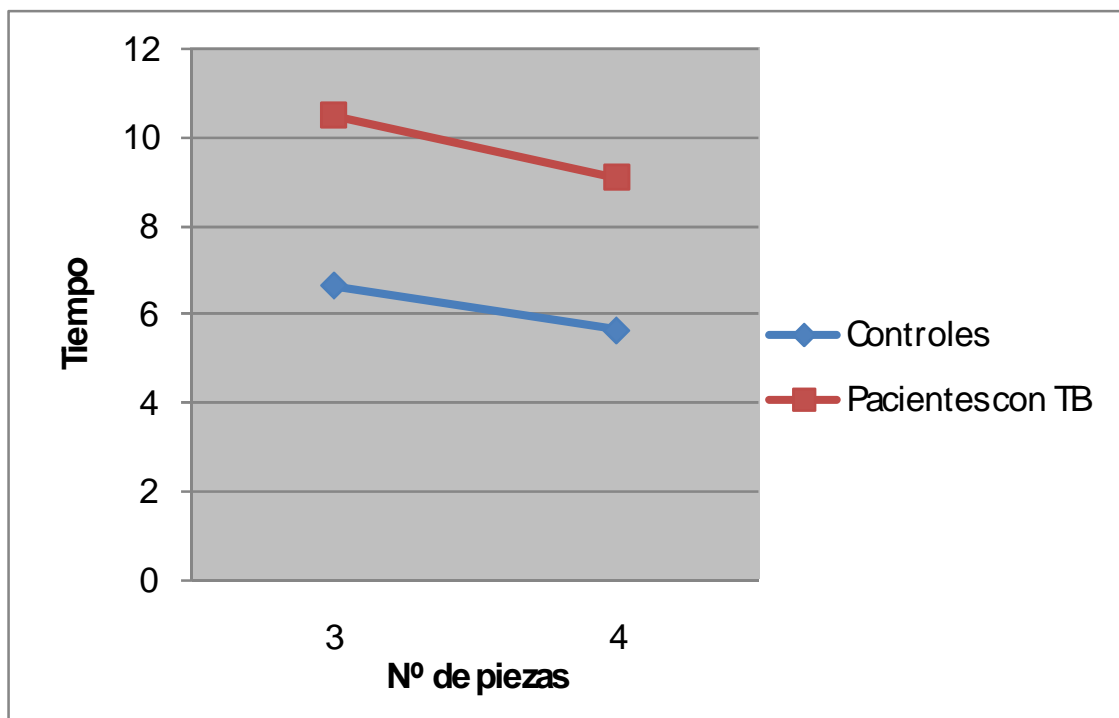


Figura 10: Comparación del tiempo empleado entre pacientes y controles

En la Tabla XXIII se recogen los tamaños del efecto de estas alteraciones ejecutivas. En la comparación del grupo con TB frente a los controles se han encontrado tamaños del efecto pequeños, medianos y grandes de acuerdo con la  $d'$  de Cohen (0,3-0,97).

Además, se expone el porcentaje de pacientes que presentaron un déficit clínicamente significativo, es decir, que se encontraron por debajo del percentil 5 (o del percentil 95 dependiendo de las variables) de las puntuaciones del grupo control. Se observan los porcentajes más elevados en el número de errores con 3 piezas (41,9%), el tiempo con 4 piezas (36,3%) y con 3 piezas (22,8%).

**Tabla XXIII: Tamaños del efecto (d' de Cohen) en la Torre de Hanoi y Porcentaje de pacientes que se encontraron por debajo del percentil 5 de las puntuaciones del grupo control**

Torre de Hanoi		Tamaño del efecto		% Pacientes inferior a percentil 5
		TB vs Control	Tamaño	
<b>Movimientos</b>	3 piezas	0,43	Pequeño	10,3
	4 piezas	0,3	Pequeño	7,4
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	0,32	Pequeño	10,3
	4 piezas	0,23	Pequeño	5,9
<b>Nº errores</b>	3 piezas	0,61	Medio	41,9
	4 piezas	0,46	Pequeño	24,4
<b>Tiempo</b>	3 piezas	0,66	Medio	22,8
	4 piezas	0,97	Grande	36,3

#### ***4.3.1.1.2 Pacientes con antecedentes psicóticos versus sin antecedentes psicóticos***

En la tabla XXIV se recogen el rendimiento entre pacientes con TB con y sin antecedentes psicóticos, no encontrándose diferencias significativas en ninguna de las variables que hemos utilizado, aunque sí se puede observar que en general los pacientes con antecedentes psicóticos obtuvieron peores resultados que los pacientes sin dichos antecedentes, excepto en el tiempo empleado en la tarea, siendo estos últimos los que más tiempo han empleado.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XXIV: Comparación de errores cometidos en la TH entre pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	TB con antecedentes			TB sin antecedentes			T (!: $\chi^2$ )	p- valor
	psicóticos (n=97)			psicóticos (n=48)				
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Median a		
Nº Movimientos								
3 piezas	11,79	5	10	11,68	4,27	11	,125	,901
4 piezas	28,01	12,08	25	28,05	15,07	25,5	,014	,989
Nº Aciertos								
3 piezas	11,07	4,43	9	10,86	3,96	9,5	,257	,798
4 piezas	26,84	11,19	24,5	26,30	10,85	25	,269	,788
Nº errores								
3 piezas	0,71	1,1	0	0,82	1,21	0	*0,28	0,597
4 piezas	1,28	2,21	0	1,73	5,4	0	*0,576	0,448
Tiempo								
3 piezas	10,14	5,69	9,4	11,05	6,45	9,7	,83	,408
4 piezas	8,86	4,08	8,65	9,6	4,99	9,47	,914	,363

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

Dado que no encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables de la Torre de Hanoi en función de si los pacientes presentaban o no historia de antecedentes psicóticos, no se realizaron las pruebas estadísticas correspondientes al tamaño del efecto y el porcentaje de pacientes con rendimientos inferiores al percentil 5 de controles.

### **4.3.1.1.3 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II.**

En la Tabla XXV se reflejan los resultados de la comparación entre TB-I y TB-II.

Solamente se encuentran diferencias significativas en el número de errores en la tarea con 4 piezas ( $X^2=4,62$ ;  $p=0,032$ ). En cuanto a las demás variables, aunque no se encontraron diferencias significativas los pacientes con TB-I han obtenido mejores resultados en el número de movimientos totales con 3 piezas, en el número de aciertos con 4 piezas y han empleado menos tiempo en la tarea con 4 piezas. Sin embargo, los pacientes con TB-II han realizado un menor número de movimientos totales en la prueba con 4 piezas, más números de movimientos correctos en la de 3 piezas, han cometido menos errores con 3 piezas y han empleado menos tiempo tanto con 3 como con 4 piezas.

En el análisis de los pacientes en función del tipo de TB (I vs II) sólo se encontraron diferencias significativas en el número de errores con 4 piezas. El tamaño del efecto para esta diferencia fue de 0,23 (pequeño). Puesto que la variable fue no paramétrica este valor debe considerarse meramente orientativo.

**Tabla XXV: Comparación de errores cometidos en la TH entre pacientes con TB-I y pacientes con TB-II**

	TB-I (n=106)			TB-II (n=28)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(!: X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	11,75	4,48	11	12,04	5,81	9	,276	,783
4 piezas	28,57	14,10	25	25,61	8,34	24,50	1,06	,290
Nº Aciertos								
3 piezas	10,91	3,89	10	11,6	5,62	9	,622	,538
4 piezas	26,98	11,74	24	25,11	8,13	24,5	,794	,428
Nº errores								
3 piezas	,84	1,18	,00	,43	,88	,00	2,83*	,093
4 piezas	1,58	3,83	,00	,86	2,24	,00	4,62*	<b>,032</b>
Tiempo								
3 piezas	10,57	5,98	10,03	9,93	5,97	8,03	,507	,613
4 piezas	9,03	4,51	8,95	9,27	4,09	9,91	-,248	,805

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )

### **4.3.1.2 Influencia de las variables sociodemográficas en las FE en sujetos control**

En las Tablas XXVI, XXVII y XXVIII se muestran los resultados encontrados con respecto a la influencia de las variables sociodemográficas en cuanto a las FE dentro del grupo de controles.

En cuanto a las variables sociodemográficas solamente se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo en la variable del número de errores con 3 piezas ( $X^2=4,74$ ,  $0=0,029$ ).

Con la actividad laboral solamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el número de errores en la tarea de 4 piezas ( $X^2=7,55$ ,  $0=0,006$ ).

En cuanto al el consumo de cigarrillos no encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables ( $p>0,16$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XXVI: Influencia del sexo en rendimiento en TH en controles**

	Hombres (N=53)			Mujeres (N=68)			T (!: X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	10,15	4,19	9	9,84	3,42	9	,452	,652
4 piezas	26,11	12,31	22	23,26	6,78	22	1,51	,134
Nº Aciertos								
3 piezas	10,06	4,11	9	9,54	3,22	9	,769	,443
4 piezas	25,91	12,34	22	23,01	6,80	22	1,53	,129
Nº errores								
3 piezas	0,09	,354	0	0,29	,624	0	4,74	,029
4 piezas	0,21	,717	0	0,26	,661	0	2,21	,138
Tiempo								
3 piezas	6,91	6,98	5,6	6,62	4,51	5,34	,274	,784
4 piezas	5,81	2,27	5,5	5,60	2,69	5,28	,454	,651

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XXVII: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en TH en controles**

	Activos (N=98)			No activos (N=9)			T (!: X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	9,91	3,78	9	10,78	3,03	10	,669	,505
4 piezas	23,79	9,20	21	21,56	5,59	22	,714	,477
Nº Aciertos								
3 piezas	9,69	3,61	9	10,67	3,00	10	,783	,435
4 piezas	23,64	9,20	21	20,78	5,72	22	,916	,362
Nº errores								
3 piezas	,21	,542	0	,11	,333	0	,168	0,682
4 piezas	,15	,525	0	,78	,972	0	7,55	<b>0,006</b>
Tiempo								
3 piezas	6,51	4,35	5,6	12,34	14,49	5,4	1,20	,262
4 piezas	5,77	2,54	5,42	5,11	1,50	5,36	,767	,445

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )



Tabla XXVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en controles

	Fumador (N=33)			No fumador* (N=88)			T (!: X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	9,61	3,43	9	10,19	3,91	9	,749	,456
4 piezas	22,45	7,04	21	25,26	10,49	22	1,41	,160
Nº Aciertos								
3 piezas	9,36	3,30	9	9,99	3,77	9	,836	,405
4 piezas	22,21	6,93	21	25,02	10,55	22	1,42	,160
Nº errores								
3 piezas	0,24	,561	0	0,20	,527	0	,167	,683
4 piezas	0,24	,792	0	0,24	,650	0	,321	,779
Tiempo								
3 piezas	7,02	4,09	5,78	6,72	6,27	5,29	,258	,797
4 piezas	5,58	2,25	5,21	5,73	2,55	5,39	,299	,766

¡! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

En la Tabla XXIX se recogen las correlaciones de las variables sociodemográficas de edad, años de educación, vocabulario y consumo de cigarrillos para el grupo control.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Se ha encontrado que la edad ha correlacionado significativamente con el número de errores en los ensayos de 3 piezas ( $r=,199$ ;  $p<0,05$ ) y 4 piezas ( $r=,301$ ;  $p<0,01$ ) y con el tiempo en el de 4 piezas ( $r=,276$ ;  $p<0,01$ ).

En cuanto a los años de educación, se ha encontrado una correlación negativa con el tiempo empleado en la tarea de 3 piezas ( $r=-,205$ ;  $p<0,05$ ).

La prueba de vocabulario ha presentado correlación positivamente con el número de movimientos totales en la prueba con 4 piezas ( $r=,188$ ;  $p<0,05$ ), y con el número de aciertos también con 4 piezas ( $r=,206$ ;  $p<0,05$ ). Sin embargo, la correlación ha sido negativa con el tiempo empleado tanto con 3 ( $r=-,232$ ;  $p<0,05$ ) como con 4 piezas ( $r=-,192$ ;  $p<0,05$ ).

No obstante, el número de cigarrillos consumidos diariamente no ha ejercido un efecto significativo sobre estas variables.

Tabla XXIX: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en controles (n=121)

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,63	-,071	-,08	-,062
	4 piezas	-,023	,165	,188*	,159
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,199*	-,059	-,138	,037
	4 piezas	,301**	-,132	-,155	-,102
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,031	-,061	-,067	-,067
	4 piezas	-,044	,177	,206*	-,153
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,103	-,205*	-,232*	,122
	4 piezas	,276**	-,138	-,192*	,037

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

#### 4.3.1.3 Influencia de las variables demográficas en las FE en pacientes con TB (grupo completo)

En las Tablas XXX, XXXI y XXXII se reflejan los resultados encontrados para la influencia de las variables demográficas en las FE en el grupo de pacientes con TB completo.

Se ha encontrado relación significativa entre el sexo y el tiempo empleado en la tarea con 4 piezas ( $T=2,32$ ;  $p=0,022$ ).

La actividad laboral correlacionó positivamente con los errores cometidos en la tarea de 3 piezas ( $X^2=5,05$ ;  $p=,025$ ) y el tiempo empleado con 3 ( $T=2,55$ ;  $p=,012$ ) y 4 piezas ( $T=-4,00$ ;  $p<0,000$ ).

En cuanto a la variable del consumo de tabaco no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las FE en el grupo completo de pacientes.

Tabla XXX: Influencia del sexo en rendimiento en TH en TB

	Hombres (N=59)			Mujeres (N=85)			T (! : X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	11,28	4,14	10,5	12,11	5,10	11	1,00	,319
4 piezas	27,74	15,09	26	28,16	11,61	25	0,183	,855
Nº Aciertos								
3 piezas	10,67	3,69	9,5	11,27	4,62	9,5	0,803	,423
4 piezas	26,26	11,60	25	26,89	10,67	24,5	0,322	,748
Nº errores								
3 piezas	,61	1,12	,00	,83	1,13	,00	2,71	,100

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Hombres (N=59)			Mujeres (N=85)			T (! : $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

4 piezas	1,64	5,03	,00	1,27	2,10	,00	0,075	,78
----------	------	------	-----	------	------	-----	-------	-----

### Tiempo

3 piezas	10,16	6,26	10,03	10,66	5,72	9,41	0,477	,634
----------	-------	------	-------	-------	------	------	-------	------

4 piezas	8,02	3,47	8,27	9,78	4,78	9,52	2,32	<b>,022</b>
----------	------	------	------	------	------	------	------	-------------

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

**Tabla XXXI: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en TH en TB**

	Activos (N=82)			No activos (N=61)			T (! : $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

### Nº Movimientos

3 piezas	11,62	4,59	11	12,05	5,01	10,5	-,520	,604
----------	-------	------	----	-------	------	------	-------	------

4 piezas	26,76	10,65	25,5	29,45	15,71	25	-1,18	,240
----------	-------	-------	------	-------	-------	----	-------	------

### Nº Aciertos

3 piezas	10,95	4,13	10	11,18	4,52	9	-,305	,760
----------	-------	------	----	-------	------	---	-------	------

4 piezas	25,86	9,74	25	27,46	12,51	24	-,835	,405
----------	-------	------	----	-------	-------	----	-------	------

### Nº errores

3 piezas	,66	1,19	,00	,88	1,05	1,00	5,05	<b>,025</b>
----------	-----	------	-----	-----	------	------	------	-------------

4 piezas	1,03	2,10	,00	1,96	4,88	,00	1,27	,260
----------	------	------	-----	------	------	-----	------	------

### Tiempo

3 piezas	9,44	5,84	8,65	12,03	5,74	11,46	-2,55	<b>,012</b>
----------	------	------	------	-------	------	-------	-------	-------------

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Activos (N=82)			No activos (N=61)			T (! : $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
4 piezas	7,92	3,97	7,55	10,82	4,36	10,73	-4,00	,000

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

**Tabla XXXII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en TB**

	Fumador (N=54)			No fumador* (N=73)			T (! : $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

### Nº Movimientos

3 piezas	11,76	4,87	10,5	11,96	4,89	11	-,216	,830
4 piezas	27,20	15,47	23	28,75	11,92	26	-,621	,536

### Nº Aciertos

3 piezas	11,22	4,57	10,5	11,08	4,33	9	,161	,872
4 piezas	25,64	11,98	22	27,46	10,79	25	-,875	,383

### Nº errores

3 piezas	0,55	,856	0	0,87	1,26	0	1,03	,310
4 piezas	1,54	5,01	0	1,42	2,45	0	0,033	,856

### Tiempo

3 piezas	10,65	5,91	9,89	10,25	5,95	9,4	,373	,710
4 piezas	8,51	3,92	7,62	9,18	3,99	9,4	-,921	,359

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En la Tabla XXXIII figuran las correlaciones entre la TH y las variables sociodemográficas en el grupo completo de pacientes.

La edad ha correlacionado significativamente de forma positiva con el número de errores en los ensayos de 3 piezas ( $r=,197$ ;  $p<0,05$ ) y 4 piezas ( $r=,246$ ;  $p<0,01$ ) y con el tiempo también en 3 piezas ( $r=,275$ ;  $p<0,01$ ) y 4 piezas ( $r=,252$ ;  $p<0,01$ ).

Los años de educación han presentado una correlación negativa también con el número de errores en los ensayos de 3 y 4 piezas ( $r=-,202$ ;  $p<0,05$  y  $r=-,263$ ;  $p<0,01$  respectivamente), así como con el tiempo tanto con 3 como con 4 piezas ( $r=-,372$ ;  $p<0,01$  y  $r=-,311$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

Con respecto a la prueba de vocabulario se ha hallado correlación negativa con el número de errores cometidos en la prueba con 3 piezas ( $r=-,221$ ;  $p<0,05$ ), y con el tiempo empleado para realizar la tarea tanto con 3 piezas ( $r=-,332$ ;  $p<0,01$ ) como con 4 piezas ( $r=-,240$ ;  $p<0,01$ ).

Finalmente, el número de cigarrillos consumidos cada día solamente ha correlacionado de forma negativa con el número de errores en el ensayo de 4 piezas ( $r=-,226$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabla XXXIII: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes bipolares (grupo completo) (N=136)**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,149	-,026	-,088	,009
	4 piezas	,022	-,057	-,129	-,084
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,197*	-,202*	-,221*	-,142
	4 piezas	,246**	-,263**	-,029	-,226**

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,122	,019	-,033	,053
	4 piezas	-,030	-,034	-,110	-,082
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,275**	-,372**	-,332**	,050
	4 piezas	,252**	-,311**	-,240**	-,060

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01

### ***4.3.1.3.1 Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes sin antecedentes***

Al analizar las correlaciones de las variables sociodemográficas en los pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos solamente existen diferencias significativas en pacientes con antecedentes de este tipo con el tiempo empleado en la tarea de 4 piezas (T=2,37; p=0,020) como se muestra en las Tablas XXXIV y XXXV.

**Tabla XXXIV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos**

	Hombres (N=58)			Mujeres (N=37)			T (! : X <sup>2</sup> )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

#### **Nº Movimientos**

3 piezas	10,63	4,02	9	12,52	5,43	11	1,78	,079
4 piezas	26,71	11,09	26	28,80	12,68	25	,797	,428

#### **Nº Aciertos**

3 piezas	10,20	3,54	9	11,61	4,86	10,5	1,48	,142
4 piezas	25,97	10,62	24	27,38	11,59	24,5	,575	,567

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Hombres (N=58)			Mujeres (N=37)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(!: X²)	
Nº errores								
3 piezas	0,43	,850	0	,89	1,201	0	3,44	,063
4 piezas	1,03	2,037	0	1,43	2,311	0	,046	,831
Tiempo								
3 piezas	9,64	6,07	9,4	10,46	5,47	9,41	,664	,509
4 piezas	7,58	3,49	7,48	9,63	4,25	9,67	2,37	,020

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

**Tabla XXXV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	Hombres (N=27)			Mujeres (N=20)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : X <sup>2</sup> )	
Nº Movimientos								
3 piezas	12,33	4,27	11,5	11,23	4,29	10	,839	,406
4 piezas	29,89	21,22	27	26,77	8,96	25,5	,671	,506
Nº Aciertos								
3 piezas	11,33	3,93	11	10,54	4,03	9	,650	,519
4 piezas	26,94	13,84	25,5	25,85	8,47	24,5	,327	,746



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Hombres (N=27)			Mujeres (N=20)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : X²)	
Nº errores								
3 piezas	1	1,5	0	0,69	0,97	0	,013	,911
4 piezas	2,89	8,19	0	0,92	1,5	0	,001	,977
Tiempo								
3 piezas	10,98	6,82	10,27	11,10	6,32	9,41	,059	,953
4 piezas	8,88	3,45	9,63	10,10	5,84	9,32	,795	,431

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

En las Tablas XXXVI y XXXVII se reflejan los resultados para la correlación entre la actividad laboral y el rendimiento en la TH. Se ha visto que la actividad laboral influyó significativamente en el grupo de los pacientes con antecedentes en el tiempo empleado en la tarea de 3 piezas (T=2,89; p=0,005) y en los pacientes sin antecedentes en la tarea de 3 piezas (T=2,63; p=0,012) y en la de 4 piezas (T=2,68; p=0,011).

**Tabla XXXVI: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos**

	Activos (N=55)			No activos (N=39)			T (! : $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

### Nº Movimientos

3 piezas	11,87	5,08	11	11,76	4,99	10	,103	,918
4 piezas	26,92	11,29	26	29,14	13,08	25	,852	,396

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Activos (N=55)			No activos (N=39)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : $\chi^2$ )	
Nº Aciertos								
3 piezas	11,13	4,55	10	11,03	4,37	9	,110	,913
4 piezas	26,02	10,19	25	27,59	12,43	24	-,656	,514
Nº errores								
3 piezas	0,72	1,2	0	0,73	0,96	0	,957	,647
4 piezas	1,1	2,05	0	1,54	2,45	0	,328	,421
Tiempo								
3 piezas	9,59	6,18	8,86	11,12	4,79	10,9	1,26	,209
4 piezas	7,92	4,14	7,56	10,34	3,51	10,38	2,89	,005
! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )								

**Tabla XXXVII: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	Activos (N=26)			No activos (N=21)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(!: X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	10,96	3,40	11	12,63	5,14	12	1,23	,229
4 piezas	26,52	9,61	25	30,05	20,29	26	,767	,448

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Activos (N=26)			No activos (N=21)			T (! : X <sup>2</sup> )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Aciertos								
3 piezas	10,40	3,10	10	11,47	4,90	9	,888	,380
4 piezas	25,60	9,12	25	27,21	12,99	26	,483	,631
Nº errores								
3 piezas	0,56	1,20	0	1,16	1,17	1	,225	,635
4 piezas	0,92	2,27	0	2,79	7,73	0	,537	,464
Tiempo								
3 piezas	8,96	5,17	7,2	13,80	7,05	13,18	2,63	,012
4 piezas	7,95	3,75	8,05	11,76	5,66	11,22	2,68	,011
! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad (X <sup>2</sup> )								

En cuanto al hábito tabáquico, se ha observado que el consumo de cigarrillos no ha tenido una influencia significativa ni en los pacientes que tenían antecedentes psicóticos previos ni en los que carecían de ese tipo de antecedentes.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XXXVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos**

	Fumador (N=36)			No fumador* (N=48)			T (!: $\chi^2$ )	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		

### Nº Movimientos

3 piezas	11,25	5,09	9	12,45	5,13	11	1,06	,294
4 piezas	25,54	11,04	22	29,45	13,14	26	1,42	,159

### Nº Aciertos

3 piezas	10,81	4,77	9	11,49	4,44	11	,673	,503
4 piezas	24,80	10,77	21	27,98	11,78		1,25	,214

### Nº errores

3 piezas	0,42	0,66	0	0,96	1,33	0	,95	,647
4 piezas	0,69	1,06	0	1,68	2,77	0	,328	,421

### Tiempo

3 piezas	10,74	6,24	10,02	9,86	5,40	9,36	,687	,494
4 piezas	8,48	4,2	7,54	9,17	3,99	9,64	,762	,448

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XXXIX: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	Fumador (N=15)			No fumador* (N=24)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	12,64	3,23	13	10,83	4,32	9	1,53	,133
4 piezas	31,07	22,79	25	27,52	9,36	27	,668	,508
Nº Aciertos								
3 piezas	12,20	4,02	12	10,09	4,04	8	1,58	,123
4 piezas	27,60	14,64	25	26,57	8,84	26	,272	,787
Nº errores								
3 piezas	0,73	1,10	0	0,74	1,14	0	,225	,57
4 piezas	4,55	10,28	1	0,96	1,61	0	,635	,464
Tiempo								
3 piezas	10,45	5,22	9,4	10,89	7,10	10,05	,205	,839
4 piezas	8,57	3,32	8,9	9,28	4,17	9,4	,553	,584

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

A continuación, en las Tablas XL y XLI, se exponen los resultados encontrados para las correlaciones entre la TH y las variables sociodemográficas en pacientes con y sin antecedentes de sintomatología psicótica.

En cuanto a los pacientes con antecedentes, se ha encontrado que la edad correlaciona positivamente con el número de errores en la prueba con 4 piezas

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

( $r=,283$ ;  $p<0,01$ ), así como con el tiempo en los ensayos de 3 y 4 piezas ( $r=,373$ ;  $p<0,01$ ;  $r=,359$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

Los años de educación, sin embargo, han presentado una correlación negativa con el número de errores cometidos tanto con 3 piezas ( $r=-,229$ ;  $p<0,05$ ) como con 4 piezas ( $r=-,239$ ;  $p<0,05$ ), así como en el tiempo empleado también con ambos ensayos de 3 ( $r=-,328$ ;  $p<0,01$ ) y 4 piezas ( $r=-,300$ ;  $p<0,01$ ).

La prueba de vocabulario solamente presenta una correlación de tipo negativo con el tiempo empleado en las tareas tanto de 3 como de 4 piezas ( $r=-,298$ ;  $p<0,01$  y  $r=-,244$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

El consumo diario de cigarrillos no correlacionó con ninguna de las variables sociodemográficas en este grupo de pacientes.

**Tabla XL: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos (N=90)**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,197	-,068	-,119	-,109
	4 piezas	,068	-,176	-,155	-,128
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,161	-,229*	-,106	-,199
	4 piezas	,283**	-,239*	-,203	-,073
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,183	-,025	-,103	-,071
	4 piezas	-,003	-,137	-,115	-,119
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,373**	-,328**	-,298**	,140
	4 piezas	,359**	-,300**	-,244*	-,087

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En el caso de los pacientes sin antecedentes de sintomatología psicótica la edad no presentó correlación con ninguna variable de las estudiadas.

Los años de educación, por su parte, presentaron una correlación de tipo negativo con el número de errores cometidos en el ensayo de 4 piezas ( $r=-,302$ ;  $p<0,05$ ) y con el tiempo empleado en las tareas de 3 piezas ( $r=-,455$ ;  $p<0,01$ ) y de 4 piezas ( $r=-,346$ ;  $p<0,05$ ).

El test de vocabulario también correlacionó de manera negativa con el número de errores en la tarea de 3 piezas ( $r=-,443$ ;  $p<0,01$ ) y el tiempo empleado en esa misma tarea ( $r=-,441$ ;  $p<0,01$ ).

Por otra parte, el número de cigarrillos consumidos diariamente presentó una correlación de tipo positivo con el número de movimientos totales en la prueba con 3 piezas ( $r=,334$ ;  $p<0,05$ ) y con el número de aciertos en la misma prueba ( $r=,382$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabla XLI: Correlaciones entre TH y variables sociodemográficas en pacientes sin antecedentes de síntomas psicóticos (N=44)**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,082	,083	-,019	,334*
	4 piezas	-,052	,131	-,091	-,004
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,246	-,158	-,443**	-,012
	4 piezas	,150	-,302*	-,234	,053
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,038	,134	,125	,382*
	4 piezas	-,085	,178	-,095	,000
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,137	-,455**	-,441**	-,108
	4 piezas	,087	-,346*	-,274	,015

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**4.3.1.3.2 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

A continuación se exponen los resultados encontrados en cuanto a la influencia de las variables sociodemográficas en los pacientes con TB-I y con TB-II.

Con respecto a la variable sexo, se ha observado que no ha tenido influencia significativa sobre los pacientes con TB-I. Sin embargo, sí la ha tenido en los pacientes con TB-II, aunque solamente sobre el tiempo en la tarea de 3 piezas ( $T=2,45$ ;  $p=0,021$ ) como se muestra en las Tablas XLII y XLIII.

**Tabla XLII: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I**

	Hombres (N=48)			Mujeres (N=65)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	11,05	3,88	10	12,26	4,84	11	1,38	,171
4 piezas	28,47	16,1	26	28,65	12,67	25	,064	,949
Nº Aciertos								
3 piezas	10,34	3,34	9	11,31	4,21	10,5	1,26	,209
4 piezas	26,67	12,05	25	27,19	11,61	24	,222	,825
Nº errores								
3 piezas	0,70	1,2	0	0,94	1,16	1	2,94	,086
4 piezas	1,77	5,4	0	1,45	2,22	0	,036	,850
Tiempo								
3 piezas	10,76	6,55	10,4	10,44	5,59	9,42	-,270	,788
4 piezas	8,08	3,39	8,68	9,69	5,07	9,1	1,94	,055

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $X^2$ )



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XLIII: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II**

	Hombres (N=9)			Mujeres (N=19)			T (! X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	12,78	5,36	12	11,68	6,13	9	-,458	,651
4 piezas	23,78	9,85	20	26,47	7,66	26	,794	,435
Nº Aciertos								
3 piezas	12,56	4,98	12	11,16	5,97	8	-,607	,549
4 piezas	23,67	9,92	20	25,79	7,33	25	,638	,529
Nº errores								
3 piezas	0,22	0,441	0	0,53	1,02	0	0	1
4 piezas	1,22	3,31	0	0,68	1,6	0	0	1
Tiempo								
3 piezas	6,80	3,52	6,11	11,41	6,38	9,4	2,45	,021
4 piezas	7,67	4,19	5,92	10,02	3,92	10,68	1,46	,157

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

En las Tablas XLIV y XLV se puede observar que la actividad laboral ha ejercido influencia en el tiempo empleado por los pacientes con TB-I en la tarea de 4 piezas (T=2,94; p=0,004) y en los pacientes con TB-II en la tarea de 3 piezas (T=2,62; p=0,017) y también en la de 4 piezas (T=3,12; p=0,004)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XLIV: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I**

	Activos (N=63)			No activos (N=42)			T (! X²)	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
Nº Movimientos								
3 piezas	11,51	4,32	11	12,19	4,77	11	,760	,449
4 piezas	26,98	11,08	25,5	30,57	17,58	25	1,27	,204
Nº Aciertos								
3 piezas	10,70	3,67	10	11,26	4,25	9,5	,723	,471
4 piezas	25,89	9,96	24,5	28,24	13,89	24	1,01	,317
Nº errores								
3 piezas	0,79	1,29	0	0,93	1,02	1	3,087	,079
4 piezas	1,1	2	0	2,31	5,51	1	,784	,376
Tiempo								
3 piezas	9,86	6,12	9,09	11,81	5,58	11,46	1,65	,101
4 piezas	8,06	4,19	7,62	10,61	4,54	10,21	2,94	,004

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XLV: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II**

	Activos (N=15)			No activos (N=13)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	12,33	5,76	11	11,69	6,09	8	,286	,777
4 piezas	25,47	9,22	25	25,77	7,56	24	,094	,926
Nº Aciertos								
3 piezas	12,20	5,73	11	10,92	5,63	8	,592	,559
4 piezas	25,33	9,28	25	24,85	6,93	24	,155	,878
Nº errores								
3 piezas	0,13	0,352	0	0,77	1,17	0		,096
4 piezas	0,8	2,57	0	0,92	1,89	0	,406	,670
Tiempo								
3 piezas	7,37	4,09	6,47	12,88	6,56	13,18	2,62	,017
4 piezas	7,31	3,09	6,15	11,52	4,02	11,22	3,12	,004

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En cuanto al hábito tabáquico no se ha encontrado influencia alguna sobre el rendimiento en la TH en los pacientes con el diagnóstico de TB-I ni con el de TB-II.

**Tabla XLVI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB-I**

	Fumador (N=40)			No fumador* (N=52)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(!: X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	11,46	4,2	10,5	12,37	4,92	11	,967	,336
4 piezas	26,56	16,46	22	29,69	12,88	27	1,017	,312
Nº Aciertos								
3 piezas	10,88	3,70	10,5	11,27	4,26	10	,463	,645
4 piezas	24,72	12,2	21	28,19	11,58	26	1,38	,170
Nº errores								
3 piezas	0,55	,846	0	1,10	1,39	1	2,427	,119
4 piezas	1,82	5,6	0	1,50	2,39	0	,033	,856
Tiempo								
3 piezas	10,66	5,95	9,89	10,16	5,93	9,4	,401	,689
4 piezas	8,20	3,83	7,6	9,07	4,06	9,26	,101	,313

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XLVII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en TH en pacientes con TB-II**

	Fumador (N=4)			No fumador* (N=17)			T	p- valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	(! : X²)	
Nº Movimientos								
3 piezas	14,29	8,2	10,5	11,00	4,97	9	1,21	,238
4 piezas	28,43	7,98	26	25,59	8,91	24	,730	,473
Nº Aciertos								
3 piezas	14,14	8,03	10,5	10,71	4,83	8	1,30	,206
4 piezas	28,29	8,12	26	24,88	8,48	24	,904	,376
Nº errores								
3 piezas	0	0	0	0,29	,470	0		,532
4 piezas	0,25	0,5	0	1,29	2,80	0		1
Tiempo								
3 piezas	9,13	5,10	9,43	10,30	6,47	9,2	,422	,677
4 piezas	9,42	4,66	8,42	9,48	4,10	10,1	,033	,974

! Se ha utilizado la prueba de la mediana, por no cumplir criterios de normalidad ( $\chi^2$ )

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

En la Tabla XLVIII se muestran los resultados de las correlaciones en la TH y las variables sociodemográficas en los pacientes con TB-I.

En cuanto a la edad, se ha encontrado que correlacionó positivamente con el número de errores en la tarea de 3 piezas ( $r=,192$ ;  $p<0,05$ ) así como en la tarea de 4 piezas ( $r=,293$ ;  $p<0,01$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Los años de educación correlacionaron de manera negativa con el número de errores con 4 piezas ( $r=-,305$ ;  $p<0,01$ ) y con el tiempo con 3 y 4 piezas ( $r=-,331$ ;  $p<0,01$  y  $r=-,308$ ;  $p<0,01$ ).

El vocabulario, por su parte, presentó una correlación de tipo negativo con el número de errores cometidos en los ensayos de 3 piezas ( $r=-,219$ ;  $p<0,05$ ) y de 4 piezas ( $r=-,269$ ;  $p<0,01$ ). Además también correlacionó de manera negativa con el tiempo empleado en las tareas de 3 piezas ( $r=-,281$ ;  $p<0,01$ ) y de 4 piezas ( $r=-,237$ ;  $p<0,05$ ).

El número de cigarrillos diarios solamente correlacionó, de forma negativa, con el número de errores en la prueba con 3 piezas ( $r=-,294$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabla XLVIII: Correlaciones entre la TH y variables sociodemográficas en pacientes con TB-I**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,109	-,104	-,130	-,079
	4 piezas	,061	-,106	-,157	-,129
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,192*	-,188	-,219*	-,204*
	4 piezas	,293**	-,305**	-,269**	-,054
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,078	-,075	-,080	-,025
	4 piezas	,007	-,100	-,145	-,130
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,244*	-,331**	-,281**	,059
	4 piezas	,215*	-,308**	-,237*	-,100

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En la Tabla XLIX siguiente se muestran los resultados de las correlaciones en los pacientes con TB-II.

La edad correlacionó positivamente con el número de errores en la tarea de 3 piezas ( $r=,377$ ;  $p<0,05$ ), así como con el tiempo con 3 piezas ( $r=,419$ ;  $p<0,05$ ).y con 4 piezas ( $r=,385$ ;  $p<0,05$ ).

Los años de educación y el vocabulario solamente correlacionaron, de forma negativa con el tiempo en la tarea de 3 piezas ( $r=-,493$ ;  $p<0,01$  y  $r=-,584$ ;  $p<0,01$ ).

El consumo de tabaco no correlacionó con ninguna de las variables contempladas en el estudio.

**Tabla XLIX: Correlaciones entre la TH y variables sociodemográficas en pacientes con TB-II**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/ día
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,271	,158	,019	,297
	4 piezas	-,165	,249	,220	,135
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,377*	-,226	-,128	-,130
	4 piezas	,205	-,107	,122	-,133
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,223	,213	,059	,314
	4 piezas	-,206	,314	,213	,164
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,419*	-,493**	-,584**	,004
	4 piezas	,385*	-,345	-,280	,159

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

#### 4.3.1.4 Influencia de las variables clínicas en las FE en TB

En las Tablas L y LI se recogen las correlaciones de las variables clínicas cuantitativas con la TH.

La edad de inicio de la patología no correlacionó con los resultados obtenidos por el grupo de los pacientes con TB en la TH. Sin embargo los años de evolución sí que correlacionaron significativamente con estas variables. A mayor número de años de evolución mayor número de movimientos totales en la tarea de 3 piezas ( $r=,201$ ;  $p<0,05$ ), mayor número de errores con 3 piezas ( $r=,206$ ;  $p<0,05$ ) y también mayor tiempo empleado también en tarea de 3 piezas ( $r=,182$ ;  $p<0,05$ ), así como en la de 4 piezas ( $r=,178$ ;  $p<0,05$ ).

No se encontró ninguna correlación con la eutimia, la escala de Young o la escala de Hamilton.

En cuanto a la edad del primer ingreso se ha visto que cuanto mayor es la edad de ese ingreso más tiempo emplean en la tarea de 3 piezas ( $r=,182$ ;  $p<0,05$ ).

No existió ninguna relación de este test ejecutivo con el número de ingresos, el número de ingresos (totales o por manía), ni con el número de episodios de depresión y de manía corregidos en función de los años de evolución de la enfermedad.

**Tabla L: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB (N=128)**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,033	,201*	,050	,101	-,023
	4 piezas	,041	-,007	-,064	,083	,054
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,031	,206*	,157	,155	-,016
	4 piezas	,097	,158	,000	,084	,002
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,026	,165	,077	,085	,000



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Tiempo</b>	4 piezas	,026	-,047	-,082	,062	,043
	3 piezas	,123	,182*	-,069	-,086	-,164
	4 piezas	,093	,178*	-,104	-,033	-,107

\* p < 0,05; \*\* p < 0,01.

**Tabla LI: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB (N=128)**

		Edad 1 <sup>a</sup> ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,047	-,014	,031	-,125	-,114
	4 piezas	-,036	,074	,134	-,003	-,061
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,031	,033	,028	,040	,017
	4 piezas	,067	,077	,011	,081	-,105
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,035	-,005	,039	-,129	-,096
	4 piezas	-,039	,058	,132	,004	-,056
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,244*	,066	,103	,009	,080
	4 piezas	,082	,042	-,061	-,092	-,074

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

†: Datos corregidos por años de evolución

### ***4.3.1.4.1 Pacientes con antecedentes psicóticos versus pacientes sin antecedentes psicóticos***

En las Tablas LII y LIII se presentan los resultados de las correlaciones de la TH con las variables clínicas en los pacientes con TB que tenían antecedentes de sintomatología psicótica.

No se ha encontrado correlación alguna entre el rendimiento en la TH y la edad de inicio del TB ni tampoco con los meses que se encuentra el paciente en fase eutímica.

Por otra parte, se ha visto que cuanto más años de evolución de la enfermedad tenía el paciente un mayor número de aciertos ha tenido en la prueba con 3 piezas ( $r=,248$ ;  $p<0,05$ ), aunque también ha necesitado una mayor cantidad de tiempo para realizar tanto la tarea de 3 piezas ( $r=,322$ ;  $p<0,01$ ) como la de 4 piezas ( $r=,289$ ;  $p<0,01$ ).

La sintomatología maniaca residual, medida a través de la escala de Young, correlacionó positivamente con el número de errores ( $r=,259$ ;  $p<0,05$ ). Sin embargo, la escala de depresión de Hamilton no presentó ninguna correlación.

Se ha observado que cuanto mayor era la edad del primer ingreso del paciente menor era el número de movimientos correctos en la tarea con 3 piezas ( $r=-,418$ ;  $p<0,05$ ).

No se han encontrado correlaciones entre la prueba de la TH y el número de ingresos totales o por manía ni con el número de episodios de manía o de depresión corregidos por los años de evolución.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB con antecedentes psicóticos (N=84)**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,044	,180	-,001	,069	-,088
	4 piezas	,140	-,043	-,197	,099	-,046
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,138	,248*	,112	,259*	-,069
	4 piezas	,130	,187	,073	,088	-,027
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,076	,136	-,017	,032	-,070
	4 piezas	,110	-,089	-,219*	,034	-,038
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,082	,322**	-,060	-,025	-,160
	4 piezas	,095	,289**	-,047	,029	-,077

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

**Tabla LIII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB con antecedentes psicóticos (N= 84)**

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,371	-,156	,076	-,228	-,258
	4 piezas	-,158	,036	,027	-,026	-,069
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,115	,071	,006	,168	,064
	4 piezas	,067	-,039	-,084	,157	-,024
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,418*	-,132	,084	-,219	-,228
	4 piezas	-,145	-,024	-,096	,005	-,028
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,177	,045	,338*	-,052	-,010
	4 piezas	,120	,144	,117	-,170	-,157

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01

†: Datos corregidos por años de evolución

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En las Tablas LIV y LV se presentan las correlaciones para los pacientes que no presentaban antecedentes de síntomas psicóticos en su historia clínica.

Solamente se han encontrado diferencias significativas en el rendimiento de esta prueba con la edad del primer ingreso y el número de ingresos por manía corregidos por los años de evolución. Así, se ha encontrado que a mayor edad menor número de aciertos en la tarea de 3 piezas ( $r=-,418$ ;  $p<0,05$ ) y a mayor número de ingresos por manía más tiempo emplearían para desarrollar la tarea con 3 piezas ( $r=,338$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabla LIV: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB sin antecedentes psicóticos (N=43)**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,196	,280	,158	,241	,190
	4 piezas	-,106	,038	,286	,057	,241
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,157	,111	,247	-,040	,069
	4 piezas	,092	,041	,211	,067	,020
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,225	,259	,019	,292	,221
	4 piezas	-,118	,013	,215	,132	,227
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,161	,000	,114	-,259	-,176
	4 piezas	,058	,034	,031	-,172	-,174

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

**Tabla LV: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB sin antecedentes psicóticos (N=43)**

		Edad 1 <sup>a</sup> ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Movimiento</b>	3 piezas	-,371	-,156	,076	-,228	-,258
<b>s</b>	4 piezas	-,158	,036	,027	-,026	-,069
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,140	,030	,163	-,209	-,045
	4 piezas	,004	,295	,193	-,074	-,172
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,418*	-,132	,084	-,219	-,228
	4 piezas	-,145	-,024	-,096	,005	-,028
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,177	,045	,338*	-,052	-,010
	4 piezas	,120	,144	,117	-,170	-,157

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

†: Datos corregidos por años de evolución

#### **4.3.1.4.2 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

En las Tablas LVI y LVII se muestran las correlaciones encontradas entre la prueba ejecutiva del TB y las variables clínicas en los pacientes con diagnóstico de TB-I.

Solamente se han encontrado correlaciones, que han sido positivas, en el caso de los años de evolución con el número de movimientos en la tarea con 3 piezas ( $r=,239$ ;  $p<0,05$ ), el número de errores con 3 piezas ( $r=,222$ ;  $p<0,05$ ), el número de aciertos con 3 piezas ( $r=,207$ ;  $p<0,05$ ) y el tiempo empleado en la tarea con 4 piezas ( $r=,198$ ;  $p<0,05$ ), de tal forma que cuanto más años de evolución tiene el paciente, mayores serán los valores de estas variables.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LVI: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-I (N=104)**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,120	,239*	,026	,102	-,048
	4 piezas	,049	,030	,035	,055	,027
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,074	,222*	,150	,178	-,054
	4 piezas	,141	,181	,029	,100	-,041
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,122	,207*	-,027	,085	-,018
	4 piezas	,033	-,011	-,047	,025	,020
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,060	,209*	-,014	-,090	-,179
	4 piezas	,033	,198*	,010	-,021	-,138

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

**Tabla LVII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-I (N=104)**

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Movimientos</b>	3 piezas	-,101	,108	,055	-,016	-,008
	4 piezas	-,076	,051	,112	-,008	-,079
<b>Nº errores</b>	3 piezas	-,079	-,034	-,103	,017	,075
	4 piezas	,062	-,046	-,137	,072	-,038
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	-,092	,140	,091	-,002	,023
	4 piezas	-,080	,056	,123	-,044	-,092
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,205	,121	,108	,163	,126
	4 piezas	,008	-,048	-,063	-,039	-,030

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

†: Datos corregidos por años de evolución

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En el caso de los pacientes con TB-II se han encontrado correlaciones entre los meses que se encuentran en eutimia y el número de errores con 4 piezas ( $r=,410$ ;  $p<0,05$ ) y entre la edad del primer ingreso y los movimientos totales con 4 piezas ( $r=,779$ ;  $p<0,05$ ), el número de aciertos con 4 piezas ( $r=,727$ ;  $p<0,05$ ) y el tiempo empleado con 3 piezas ( $r=,677$ ;  $p<0,05$ ), de manera que a mayor edad en el momento del primer ingreso hospitalario, mayores serán también los valores en las variables anteriormente mencionadas.

**Tabla LVIII: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-II (N=28)**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,213	,113	,107	,134	,104
	4 piezas	,029	-,219	-,029	,305	,206
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,259	,231	,035	-,098	,101
	4 piezas	-,072	,241	,410*	-,235	,076
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,200	,073	,034	,148	,120
	4 piezas	,005	-,237	-,037	,341	,166
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,410*	,080	,140	-,113	-,190
	4 piezas	,315	,117	-,076	-,113	,051

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

**Tabla LIX: Correlaciones entre la TH y variables clínicas en TB-II (N=28)**

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Movimientos</b>	3 piezas	,282	-,177	-,128	-,245	-,284
	4 piezas	,779*	,153	,103	,084	,063
<b>Nº errores</b>	3 piezas	,468	-,148	-,033	,096	,104
	4 piezas	-,157	,261	,252	-,018	-,211

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>Nº aciertos</b>	3 piezas	,243	-,164	-,127	-,263	-,286
	4 piezas	,727*	,069	,022	,100	,070
<b>Tiempo</b>	3 piezas	,677*	-,024	,151	-,015	,094
	4 piezas	,627	,239	,102	-,221	-,161

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

†: Datos corregidos por años de evolución

#### 4.3.1.5 Análisis multivariante por regresión

Para el análisis se introdujeron en el modelo las siguientes variables: diagnóstico, años de educación, edad, sexo y nivel intelectual premórbido (medido por el vocabulario del WAIS), comparándose pacientes versus controles, pacientes con antecedentes psicóticos frente a sin antecedentes de este tipo y pacientes con TB-I frente a pacientes con TB-II.

Los modelos para el número de movimientos totales, número de aciertos y tiempo empleado en la tarea se hicieron por regresión lineal. Sin embargo para el número de errores cometidos, puesto que no cumplían los criterios de normalidad, se empleó la regresión logística.

Como se recoge en las Tablas LX-LXXXIII en muchas de las variables estudiadas de la TH la constante, así como el diagnóstico mantuvieron su implicación, aunque también existieron algunos modelos asociación con otras variables sociodemográficas. Además, en los modelos de regresión lineal mostramos también el valor de  $R^2$  o porcentaje de la variación explicado por el modelo de regresión.



**16.1.5.1. Pacientes con TB versus controles****Tabla LX: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	9,077	<b>,000</b>	5,346	12,808
<b>Diagnostico</b>	1,648	<b>,005</b>	,514	2,782
<b>Sexo</b>	,267	,631	-,825	1,358
<b>Edad</b>	,041	,097	-,007	,090
<b>Años educación</b>	,043	,578	-,109	,195
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,040	,276	-,111	,032

$R^2=0,063$  (6,3%)

**Tabla LXI: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	8,711	<b>,000</b>	5,251	12,171
<b>Diagnostico</b>	1,211	<b>,024</b>	,160	2,263
<b>Sexo</b>	,036	,944	-,976	1,046
<b>Edad</b>	,032	,167	-,013	,077
<b>Años educación</b>	,042	,555	-,099	,184
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,023	,502	-,089	,044

$R^2=0,036$  (3,6%)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LXII: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	10,866	<b>,000</b>	6,106	15,626
<b>Diagnostico</b>	2,786	<b>,000</b>	1,339	4,233
<b>Sexo</b>	,304	,668	-1,088	1,696
<b>Edad</b>	,066	<b>,036</b>	,004	,128
<b>Años educación</b>	-,141	,156	-,335	,054
<b>Vocabulario-WAIS</b>				

$R^2=0,213$  (21,3%)

**Tabla LXIII: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	24,470	<b>,000</b>	14,378	34,562
<b>Diagnostico</b>	3,631	<b>,020</b>	,569	6,693
<b>Sexo</b>	-1,125	,454	-4,076	1,827
<b>Edad</b>	,013	,842	-,118	,145
<b>Años educación</b>	,245	,242	-,166	,656
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,090	,358	-,283	,103

$R^2=0,031$  (3,1%)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LXIV: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	24,427	<b>,000</b>	15,354	33,499
<b>Diagnostico</b>	2,693	,055	-,059	5,445
<b>Sexo</b>	-1,056	,434	-3,709	1,597
<b>Edad</b>	-,017	,783	-,135	,102
<b>Años educación</b>	,238	,205	-,131	,608
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,063	,475	-,236	,110

$R^2=0,023$  (2,3%)

**Tabla LXV: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	5,237	<b>,001</b>	2,295	8,178
<b>Diagnostico</b>	3,079	<b>,000</b>	2,187	3,972
<b>Sexo</b>	,995	<b>,024</b>	,135	1,856
<b>Edad</b>	,065	<b>,001</b>	,026	,103
<b>Años educación</b>	-,074	,227	-,193	,046
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,043	,129	-,100	,013

$R^2=0,301$  (30,1%)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LXVI: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas)**

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	,163	,091		
<b>Diagnostico</b>	3,463	<b>,000</b>	1,801	6,658
<b>Sexo</b>	2,398	<b>,005</b>	1,279	4,499
<b>Edad</b>	1,025	,072	,998	1,054
<b>Años educación</b>	,964	,406	,883	1,052
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,975	,186	,939	1,013

**Tabla LXVII: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas)**

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	,140	,069		
<b>Diagnostico</b>	3,734	<b>,000</b>	1,921	7,257
<b>Sexo</b>	1,409	,274	,759	2,615
<b>Edad</b>	1,038	<b>,007</b>	1,010	1,068
<b>Años educación</b>	,948	,234	,868	1,036
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,977	,221	,941	1,014

### 16.1.5.2. Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes con TB sin antecedentes

Tabla LXVIII: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas)

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	8,614	<b>,002</b>	3,315	13,913
<b>Diagnostico</b>	-,033	,971	-1,810	1,744
<b>Sexo</b>	,913	,286	-,771	2,596
<b>Edad</b>	,069	,081	-,009	,146
<b>Años educación</b>	,095	,449	-,152	,342
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,044	,374	-,143	,054

$R^2=0,041$  (4,1%)

Tabla LXIX: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas)

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	7,563	<b>,002</b>	2,787	12,339
<b>Diagnostico</b>	-,149	,854	-1,751	1,453
<b>Sexo</b>	,721	,349	-,797	2,238
<b>Edad</b>	,058	,103	-,012	,127
<b>Años educación</b>	,102	,368	-,121	,324
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,021	,641	-,110	,068

$R^2=0,031$  (3,1%)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LXX: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	12,533	<b>,000</b>	6,600	18,465
<b>Diagnostico</b>	1,286	,203	-,704	3,275
<b>Sexo</b>	,609	,524	-1,276	2,494
<b>Edad</b>	,110	<b>,013</b>	,024	,197
<b>Años educación</b>	-,262	,063	-,539	,014
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,114	<b>,043</b>	-,225	-,004

$R^2=0,215$  (21,5%)

**Tabla LXXI: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	32,880	<b>,000</b>	18,008	47,752
<b>Diagnostico</b>	,598	,812	-4,356	5,552
<b>Sexo</b>	,125	,958	-4,592	4,841
<b>Edad</b>	,011	,919	-,205	,227
<b>Años educación</b>	,132	,706	-,557	,820
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,206	,140	-,481	,068

$R^2=0,021$  (2,1%)

**Tabla LXXII: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	32,229	<b>,000</b>	19,666	44,791
<b>Diagnostico</b>	-,033	,988	-4,217	4,152
<b>Sexo</b>	,423	,834	-3,561	4,407

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

<b>Edad</b>	-,037	,689	-,220	,145
<b>Años educación</b>	,125	,672	-,456	,706
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,164	,165	-,396	,068

$R^2=0,019$  (1,9%)

**Tabla LXXIII: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	8,394	<b>,000</b>	3,919	12,869
<b>Diagnostico</b>	1,005	,185	-,486	2,496
<b>Sexo</b>	1,858	<b>,011</b>	,439	3,277
<b>Edad</b>	,079	<b>,017</b>	,014	,144
<b>Años educación</b>	-,191	,070	-,398	,016
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,044	,296	-,126	,039

$R^2=0,197$  (19,7%)

**Tabla LXXIV: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas)**

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	1,377	,787		
<b>Diagnostico</b>	1,257	,568	,574	2,753
<b>Sexo</b>	1,786	,126	,845	3,774
<b>Edad</b>	1,019	,280	,985	1,054
<b>Años educación</b>	,937	,251	,837	1,048
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,972	,190	,930	1,015

Tabla LXXV: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas)

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	1,927	,585		
<b>Diagnostico</b>	,733	,439	,332	1,618
<b>Sexo</b>	,967	,929	,459	2,037
<b>Edad</b>	1,024	,176	,989	1,059
<b>Años educación</b>	,911	,099	,814	1,019
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,982	,406	,941	1,025

## 16.1.5.2. Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II

Tabla LXXVI: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (3 piezas)

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	9,205	<b>,003</b>	3,282	15,128
<b>Diagnostico</b>	-,141	,894	-2,230	1,948
<b>Sexo</b>	,783	,365	-,921	2,487
<b>Edad</b>	,066	,098	-,012	,144
<b>Años educación</b>	,089	,485	-,162	,340
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,048	,354	-,150	,054

$R^2=0,038$  (3,8%)



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla LXXVII: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	8,698	<b>,002</b>	3,347	14,049
<b>Diagnostico</b>	-,531	,579	-2,418	1,356
<b>Sexo</b>	,551	,480	-,988	2,091
<b>Edad</b>	,051	,155	-,020	,121
<b>Años educación</b>	,093	,418	-,134	,320
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,026	,574	-,118	,066

$R^2=0,027$  (2,7%)

**Tabla LXXVIII: Modelo de regresión lineal para tiempo (3 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	12,090	<b>,000</b>	5,428	18,751
<b>Diagnostico</b>	,583	,624	-1,766	2,932
<b>Sexo</b>	,643	,508	-1,273	2,560
<b>Edad</b>	,114	<b>,011</b>	,026	,202
<b>Años educación</b>	-,264	,066	-,546	,018
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,106	,070	-,220	,009

$R^2=0,206$  (20,6%)

**Tabla LXXIX: Modelo de regresión lineal para movimientos totales (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	29,499	<b>,001</b>	12,983	46,015
<b>Diagnostico</b>	2,360	,422	-3,434	8,154
<b>Sexo</b>	,462	,848	-4,290	5,215

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>Edad</b>	,028	,802	-,190	,245
<b>Años educación</b>	,140	,691	-,556	,836
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,188	,191	-,470	,095

$R^2=0,026$  (2,6%)

**Tabla LXXX: Modelo de regresión lineal para movimientos correctos (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	30,220	<b>,000</b>	16,260	44,179
<b>Diagnostico</b>	1,286	,604	-3,611	6,183
<b>Sexo</b>	,689	,735	-3,328	4,706
<b>Edad</b>	-,029	,756	-,213	,155
<b>Años educación</b>	,138	,643	-,450	,726
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,157	,195	-,396	,082

$R^2=0,021$  (2,1%)

**Tabla LXXXI: Modelo de regresión lineal para tiempo (4 piezas)**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	8,469	<b>,001</b>	3,452	13,487
<b>Diagnostico</b>	,015	,986	-1,745	1,776
<b>Sexo</b>	1,832	<b>,013</b>	,388	3,276
<b>Edad</b>	,082	<b>,016</b>	,016	,148
<b>Años educación</b>	-,197	,068	-,408	,015
<b>Vocabulario-WAIS</b>	-,037	,391	-,123	,048

$R^2=0,187$  (18,7%)

Tabla LXXXII: Modelo de regresión logística para errores (3 piezas)

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	,383	,477		
Diagnostico	2,477	,067	,909	6,751
Sexo	2,008	,073	,928	4,345
Edad	1,029	,107	,994	1,065
Años educación	,939	,281	,838	1,053
Vocabulario-WAIS	,975	,261	,932	1,020

Tabla LXXXIII: Modelo de regresión logística para errores (4 piezas)

	Exp ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	,453	,561		
Diagnostico	2,990	<b>,029</b>	1,071	8,353
Sexo	1,038	,923	,483	2,230
Edad	1,029	,101	,994	1,066
Años educación	,896	,059	,798	1,006
Vocabulario-WAIS	,993	,739	,950	1,037

### 4.3.2 Prueba de Dígitos. Memoria de trabajo

#### 4.3.2.1 Análisis intergrupar

##### 4.3.2.1.1 Pacientes con TB versus sujetos control

En la Tabla LXXXIV se recogen los resultados obtenidos en la prueba de dígitos del WAIS. Mediante el test de Student para muestras independientes

observamos que los pacientes obtuvieron peores resultados tanto en la prueba de dígitos directos ( $T= 5,444$ ;  $p<0,001$ ) como en la de dígitos inversos ( $T= 5,263$ ;  $p<0,001$ ).

**Tabla LXXXIV: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB y controles**

	Controles (n=144)			TB (n=126)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,88	2,409	9	7,33	2,259	7	5,444	,000
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	6,19	1,950	6	4,95	1,912	5	5,263	,000

En la Tabla LXXXV se reflejan los tamaños del efecto de estas alteraciones en la prueba de dígitos. En la comparación del grupo de pacientes bipolares frente al de sujetos controles observamos tamaños del efecto medios de acuerdo con la  $d'$  de Cohen (0,64-0,66).

**Tabla LXXXV: Tamaños del efecto ( $d'$  de Cohen) en la prueba de Dígitos y Porcentaje de pacientes que se encontraron por debajo del percentil 5 de las puntuaciones del grupo control.**

PRUEBA DE DÍGITOS (WAIS)	Tamaño del efecto		% Pacientes inferior a percentil 5
	TB vs Control	Tamaño	
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	0,66	Medio	22,9
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	0,64	Medio	22,2

#### 4.3.2.1.2 *Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes*

En la Tabla LXXXVI se recoge la comparación del rendimiento entre pacientes bipolares con y sin antecedentes psicóticos. Como se puede observar no se encontraron diferencias significativas en ninguno de los ítems, aunque en general los pacientes con antecedentes obtuvieron peores resultados.

Tabla LXXXVI: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes sin antecedentes

	TB con antec. psic (n=95)			TB sin antec, psic. (n=47)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,29	2,026	7	7,34	2,681	7	,103	,918
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,76	1,755	5	5,34	2,109	5	1,739	,084

#### 4.3.2.1.3 *Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II*

En la Tabla LXXXVII se muestra la comparación del rendimiento entre pacientes con TB-I y TB-II, no encontrándose tampoco diferencias significativas, aunque en general los pacientes con TB-II han desarrollado mejor la prueba.

Tabla LXXXVII: Comparación de resultados obtenidos en la prueba de dígitos entre pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II

	TB-I (n=113)			TB-II (n=29)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,22	2,219	7	7,72	2,477	8	1,063	,290
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,86	1,927	5	5,31	1,892	5	1,143	,259

#### 4.3.2.2 Influencia de las variables demográficas en la memoria de trabajo en sujetos control.

La edad ha presentado una correlación negativa con los dígitos inversos ( $r=-,360$ ;  $p<0,01$ ), por lo que a mayor edad peor rendimiento en la prueba. También se ha encontrado una correlación de este tipo entre el número de cigarrillos consumidos diariamente y la prueba de dígitos directos, de tal forma que a mayor consumo peor rendimiento en esta tarea ( $r = -,204$ ;  $p<0,05$ ).

Los años de educación han correlacionado positivamente tanto con los dígitos directos ( $r=,419$ ;  $p<0,01$ ) como con los inversos ( $r=,382$ ;  $p<0,01$ ), así como el vocabulario que también correlaciona de forma positiva con ambas pruebas ( $r=,416$ ;  $p<0,01$  y  $r=,365$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

Tabla LXXXVIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en controles (N=123)

	Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/día
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	-,117	,419**	,416**	-,204*
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	-,360**	,382**	,365**	,048

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

En cuanto al sexo se han encontrado diferencias significativas en los controles en la prueba de dígitos inversos, teniendo los hombres un mejor rendimiento que las mujeres.

**Tabla LXXXIX: Influencia del sexo en rendimiento en la prueba de dígitos controles**

	Mujeres (n=68)			Hombres (n=55)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,90	2,29	9	8,84	2,62	9	,137	,891
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,76	1,82	6	6,67	2,04	7	2,61	<b>,010</b>

No se encontraron diferencias en cuanto a la actividad laboral en las personas que formaban parte del grupo control.

**Tabla XC: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en la prueba de dígitos en controles**

	Activos laboralmente (N=100)			Inactivos laboralmente (N=9)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,84	2,47	9	8,00	1,73	8	,995	,322
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	6,22	1,90	6	5,44	2,51	6	1,14	,256

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de cigarrillos diarios en los controles.

**Tabla XCI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en controles**

	Fumador (N=88)			No fumador* (N=33)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,33	1,98	8	9,10	2,58	9	1,55	,124
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	6,42	1,60	6	6,10	2,10	6	,797	,427

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

#### **4.3.2.3 Influencia de las variables demográficas en la memoria de trabajo en pacientes con TB (grupo completo)**

En la Tabla XCII se presentan los resultados de las correlaciones entre la prueba de dígitos y las variables sociodemográficas en el grupo completo de los pacientes con TB. Se ha observado que a mayor edad peor ha sido el rendimiento tanto en los dígitos directos ( $r=-,215$ ;  $p<0,01$ ) como en los inversos ( $r=-,233$ ;  $p<0,01$ ).

Por otra parte, cuantos más los años de educación tenían los pacientes mejor era el rendimiento en esta prueba, tanto en dígitos directos ( $r=,477$ ;  $p<0,01$ ) como en inversos ( $r=,481$ ;  $p<0,01$ ). Esto también sucedía con el nivel intelectual premórbido (medido a través de la prueba de vocabulario en ambas subpruebas de dígitos ( $r=,340$ ;  $p<0,01$  y  $r=,450$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

En cuanto al número de cigarrillos consumidos diariamente solamente ha correlacionado de manera positiva con los dígitos directos ( $r=,186$ ;  $p<0,05$ ).



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla XCII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB (N=144)**

	Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cigarrillos/día
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	-,215**	,477**	,340**	,186*
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	-,233**	,481**	,450**	,171

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

Como se puede observar en la Tabla XCIII a variable sexo en el caso del grupo completo de pacientes ha ejercido una influencia significativa en la prueba de dígitos inversos, presentando los hombres una mejor ejecución en esta prueba (T=2,52; p=,013).

**Tabla XCIII: Influencia del sexo en rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB**

	Mujeres (N=85)			Hombres (N=59)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,08	2,43	7	7,69	1,95	8	1,61	,110
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,62	1,96	4	5,42	1,74	6	2,52	<b>,013</b>

En la Tabla XCVIII se muestra la influencia de la actividad laboral en el grupo completo de pacientes. Los pacientes que estaban activos laboralmente presentaron un mejor rendimiento en la prueba de dígitos inversos (T=2,80; p=,006).

**Tabla XCIV: Influencia de la actividad laboral en rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB**

	Activos laboralmente (n=82)			Inactivos laboralmente (n=61)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,61	2,077	8	6,93	2,455	7	1,78	,078
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,30	1,712	5	4,43	2,037	4	2,80	<b>,006</b>

La influencia del consumo de cigarrillos se muestra en la Tabla XCV. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes fumadores y no fumadores (incluyendo ex fumadores).

**Tabla XCV: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB**

	Fumador (N=47)			No fumador* (N=73)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8	2,4	8	7,26	2,05	7	1,8	,074
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,34	5	2,04	4,73	1,8	4	1,72	,088

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

#### ***4.3.2.3.1 Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes sin antecedentes***

En la Tabla XCVI se presentan las correlaciones encontradas entre las variables sociodemográficas y la prueba de dígitos para pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos.

Podemos ver que cuanto mayor es la edad peor ha sido el rendimiento de los pacientes sin antecedentes tanto en la prueba de dígitos directos ( $r=-,407$ ;  $p<0,01$ ) como inversos ( $r=-,345$ ;  $p<0,05$ ).

Los años de educación han correlacionado positivamente con los dígitos directos e inversos, tanto en los pacientes con antecedentes ( $r=,439$ ;  $p<0,01$  y  $r=,416$ ;  $p<0,01$  respectivamente) como en los pacientes que carecían de ellos ( $r=,577$ ;  $p<0,01$  y  $r=,634$ ;  $p<0,01$  respectivamente). Lo mismo sucede con el nivel intelectual premórbido, que correlaciona con los dígitos directos e inversos tanto en pacientes con antecedentes ( $r=,276$ ;  $p<0,01$  y  $r=,390$ ;  $p<0,01$  respectivamente) como sin ellos ( $r=,435$ ;  $p<0,01$  y  $r=,547$ ;  $p<0,01$  respectivamente).

El consumo de tabaco diario ha correlacionado positivamente, solamente en los pacientes sin antecedentes de esta sintomatología, con los dígitos directos ( $r=,341$ ;  $p<0,05$ ) e inversos ( $r=,352$ ;  $p<0,05$ ).

**Tabla XCVI: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cig./día
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	TB con antec.psc (N=95)	-,081	,439**	,276**	,092
	TB sin antec.psc (N=47)	-,407**	,577**	,435**	,341*
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	TB con antec.psc (N=95)	-,200	,416**	,390**	,079
	TB sin antec.psc (N=47)	-,345*	,634**	,547**	,352*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En las Tablas XCVII y XCVIII se muestran los resultados encontrados en cuanto a la influencia del sexo en el rendimiento de los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos y los pacientes que no tenían dichos antecedentes.

No se encuentran diferencias significativas en ninguna de las pruebas, aunque se observa una tendencia de los pacientes hombres sin antecedentes a realizar mejor la prueba de dígitos inversos ( $T=1,90$ ;  $p=,064$ ).

**Tabla XCVII: Influencia del sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos**

	Mujeres (N=58)			Hombres (N=37)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,22	2,10	7	7,41	1,92	7	,423	,673
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,52	1,77	4	5,14	1,69	5	,169	,094

**Tabla XCVIII: Influencia del sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	Mujeres (N=27)			Hombres (N=20)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	6,78	3,04	6	8,10	1,92	8,5	1,71	,095
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,85	2,35	5	6,00	1,56	6	1,90	,064

En las Tablas XCIX y C se muestran los resultados encontrados sobre su influencia en el rendimiento de la prueba. Se puede observar que en los pacientes con antecedentes psicóticos la actividad laboral ha ejercido influencia

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

sobre la prueba de dígitos inversos, de tal forma que los pacientes activos laboralmente han obtenido mejores resultados ( $T=2,38$ ;  $p=,019$ ).

En el caso de los pacientes sin antecedentes psicóticos esta variable ha tenido influencia sobre las dos subpruebas, ya que los pacientes activos laboralmente han realizado mejor tanto la de dígitos directos ( $T=2,31$ ;  $p=,019$ ) como la de dígitos inversos ( $T=2,19$ ;  $p=,033$ ).

**Tabla XCIX: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes psicóticos**

	Activos laboralmente (N=55)			Inactivos laboralmente (N=39)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,38	1,99	7	7,13	2,10	5	,595	,553
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,07	1,66	5	4,23	1,72	4	2,38	<b>,019</b>

**Tabla C: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes psicóticos**

	Activos laboralmente (N=26)			Inactivos laboralmente (N=21)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,12	2,25	9	6,38	2,91	6	2,31	<b>,026</b>
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,92	2,46	6	4,62	2,46	4	2,19	<b>,033</b>

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

En cuanto al consumo de tabaco, no se han encontrado diferencias en los pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica.

Sin embargo, en los pacientes sin antecedentes de este tipo se ha visto que los fumadores realizaron significativamente mejor la prueba de dígitos directos. Asimismo, se ha observado una tendencia de los pacientes no fumadores sin antecedentes a realizar mejor la prueba, aunque no se llega a alcanzar la significación estadística ( $T=1,89$ ;  $p=,066$ ).

**Tabla CI: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos**

	Fumador (N=33)			No fumador* (N=48)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,48	2,22	7	7,35	1,95	7	,280	,780
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,91	1,80	5	4,71	1,74	4	,496	,621

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

**Tabla CII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos**

	Fumador (N=13)			No fumador* (N=24)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	9,08	2,5	9	7,08	2,30	7	2,4	<b>,02</b>
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	6,23	2,2	6	4,88	1,94	5	1,9	,061

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

**4.3.2.3.2 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

En la Tabla CIII se presentan las correlaciones entre la prueba de dígitos y las variables sociodemográficas. La edad ha correlacionado en los pacientes con TB-II negativamente en la prueba de dígitos directos ( $r=-,568$ ;  $p<0,01$ ) e inversos ( $r=-,489$ ;  $p<0,01$ ).

Sin embargo, cuantos más años de educación tiene el paciente mejor ejecuta la prueba de dígitos tanto directos como inversos tanto los que tenían un TB-I ( $r=,431$ ;  $p<0,01$  y  $r=,453$ ;  $p<0,01$  respectivamente) como los que tenían un TB-II ( $r=,620$ ;  $p<0,01$  y  $r=,596$ ;  $p<0,01$  respectivamente). Lo mismo sucede con el nivel intelectual premórbido, ya que cuanto mayor es esta cifra (medida por la prueba de vocabulario), mayor es el rendimiento en los pacientes con TB-I en los dígitos directos ( $r=,330$ ;  $p<0,01$ ) e inversos ( $r=,431$ ;  $p<0,01$ ), así como en los pacientes con TB-II también en dígitos directos ( $r=,388$ ;  $p<0,05$ ) y ( $r=,503$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabla CIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables sociodemográficas en pacientes con TB-I y TB-II**

		Edad (años)	Años educación	Vocabulario	Nº cig./día
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	TB-I (N=113)	-,124	,431**	,330**	,221*
	TB-II (N=29)	-,568**	,620*	,388*	,116
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	TB-I (N=113)	-,172	,453**	,431**	,171
	TB-II (N=29)	-,489**	,596**	,503**	,246

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

En los pacientes con TB-I el sexo tuvo influencia en la prueba de dígitos inversos ( $T=2,19$ ;  $p=,031$ ), de manera que los hombres han ejecutado mejor esta prueba. Sin embargo, en el TB-II no tuvo influencia alguna sobre el rendimiento.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla CIV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I**

	Mujeres (N=65)			Hombres (N=48)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	6,94	2,33	7	7,60	2,02	8	1,59	,115
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	4,52	1,90	4	5,31	1,89	5	2,19	,031

**Tabla CV: Influencia de la variable sexo en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II**

	Mujeres (N=19)			Hombres (N=10)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,53	2,82	7	8,10	1,73	8	,586	,563
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,00	2,24	4	5,90	,738	6	1,60	,123

En cuanto a la actividad laboral se ha encontrado que en los pacientes con TB-I, los que estaban activos laboralmente han tenido un rendimiento significativamente mejor que los inactivos en los dígitos inversos ( $T=2,14$ ;  $p=,035$ ). En el caso de los pacientes con TB-II, también han tenido un mejor rendimiento las personas que se encontraban activas a nivel laboral pero en, en este caso, en la prueba de dígitos directos ( $T=2,54$ ;  $p=,017$ ).



## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla CVI: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I**

	Activos laboralmente (N=65)			Inactivos laboralmente (N=47)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,34	2,03	7	7,02	2,47	7	,744	,459
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,15	1,68	5	4,38	2,13	4	2,14	<b>,035</b>

**Tabla CVII: Influencia de la actividad laboral en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II**

	Activos laboralmente (N=16)			Inactivos laboralmente (N=13)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,69	2,02	9	6,54	2,54	7	2,54	<b>,017</b>
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,88	1,82	6	4,62	1,80	4	1,86	,074

El consumo diario de tabaco solamente ha tenido influencia sobre los pacientes con TB-I en la prueba de dígitos directos, de manera que los fumadores han realizado mejor la prueba ( $T=2,1$ ;  $p=,038$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Tabla CVIII: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-I

	Fumador (N=42)			No fumador* (N=54)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	7,93	2,43	8,5	6,98	1,99	7	2,1	<b>,038</b>
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,29	2,10	5	4,65	1,78	4	1,6	,113

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

Tabla CIX: Influencia del consumo de tabaco en el rendimiento en la prueba de dígitos en pacientes con TB-II

	Fumador (N=5)			No fumador* (N=17)			T	p-valor
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana		
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	8,6	2,3	8	8,06	2,19	8	,480	,636
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	5,8	1,3	6	4,94	2,01	5	,891	,383

\* En el grupo de no fumadores se incluyen los ex fumadores

### 4.3.2.4 Influencia de las variables clínicas en la memoria de trabajo en TB

En las Tablas CX y CXI se muestran los resultados de las correlaciones entre las diferentes variables clínicas en la memoria de trabajo del grupo completo los pacientes con TB, medida a partir de la prueba de dígitos de la escala de inteligencia WAIS.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

La única variable clínica que ha correlacionado con esta prueba ha sido la edad del primer ingreso hospitalario. Cuanto mayor era la edad de ese primer ingreso menor ha sido el rendimiento tanto en la prueba de dígitos directos ( $r=-,215$ ;  $p<0,05$ ) como inversos ( $r=-,253$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabla CX: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB (N=136)**

	Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	-,149	-,072	,031	,065	,097
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	-,152	-,095	,140	,030	,056

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

**Tabla CXI: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB (N=136)**

	Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	-,215*	-,030	-,032	,131	,038
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	-,253**	-,027	,021	,057	,015

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

†: Datos corregidos por años de evolución

### **4.3.2.4.1 Pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes sin antecedentes**

En las Tablas CXII y CXIII se presentan las correlaciones entre la prueba de dígitos y las variables clínicas para los pacientes con y sin antecedentes psicóticos.

En los pacientes con antecedentes psicóticos no se han encontrado correlaciones entre esta prueba y dichas variables.

Sin embargo, sí se han encontrado correlaciones para los pacientes sin antecedentes psicóticos. Se ha visto que cuanto mayor es la edad de inicio de la enfermedad menor es el rendimiento en la prueba de dígitos directos ( $r=-,448$ ;  $p<0,01$ ) e inversos ( $r=-,348$ ;  $p<0,05$ ). Además, a mayor puntuación en la escala de Young mayor rendimiento en los dígitos directos. Por último, cuanto mayor era la edad del primer ingreso en estos pacientes menor rendimiento han tenido en las pruebas de dígitos directos ( $r=-,541$ ;  $p<0,01$ ) e inversos ( $r=-,531$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabla CXII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	<b>TB con antec.psc (N=88)</b>	,015	-,078	,032	-,042	,074
	<b>TB sin antec.psc (N=46)</b>	-,448**	-,053	,047	,332*	,182
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	<b>TB con antec.psc (N=88)</b>	-,097	-,103	,112	,019	,101
	<b>TB sin antec.psc (N=46)</b>	-,348*	-,074	,187	,087	,005

\*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

**Tabla CXIII: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en TB con y sin antecedentes de síntomas psicóticos**

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	<b>TB con antec.psc (N=88)</b>	-,049	,010	,006	,099	-,060
	<b>TB sin antec.psc (N=46)</b>	-,541**	-,063	,079	,198	,102
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	<b>TB con antec.psc (N=88)</b>	-,172	-,019	,014	-,147	-,131
	<b>TB sin antec.psc (N=46)</b>	-,531**	-,007	,160	,107	,083

\* p < 0,05; \*\*p < 0,01.

†: Datos corregidos por años de evolución

#### **4.3.2.4.2 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

A continuación, en las Tablas CXIV y CXV se presentan los resultados encontrados para las correlaciones entre las variables clínicas y la prueba de dígitos para los pacientes con TB-I y con TB-II.

En los pacientes con TB-I no se han encontrado correlaciones significativas entre las variables clínicas contempladas y la prueba de dígitos.

No obstante, en los pacientes con TB-II se ha visto que ha habido una correlación negativa entre la edad de inicio y la prueba de dígitos directos ( $r=-,506$ ;  $p<0,01$ ). Asimismo, cuanto mayor era la edad del primer ingreso del paciente menor ha sido el rendimiento tanto en los dígitos directos ( $r=-,870$ ;  $p<0,01$ ) como en los dígitos inversos ( $r=-,735$ ;  $p<0,01$ ).

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla CXIV: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB-I y TB-II**

		Edad inicio (años)	Años evolución	Eutimia (meses)	YMRS	Hamilton
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	<b>TB-I (N=106)</b>	-,066	-,049	,102	,035	,077
	<b>TB-II (N=29)</b>	-,506**	-,165	-,186	,309	,265
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	<b>TB-I (N=106)</b>	-,110	-,068	,189	,047	,067
	<b>TB-II (N=29)</b>	-,307	-,257	-,014	-,005	,055

\* p < 0,05; \*\*p < 0,01.

**Tabla CXV: Correlaciones entre la prueba de dígitos y variables clínicas en pacientes con TB-I y TB-II**

		Edad 1ª ingreso (años)	Nº ingresos †	Nº ingresos manía †	Nº episodios manía †	Nº episodios depresión †
<b>DÍGITOS DIRECTOS</b>	<b>TB-I (N=)</b>	-,147	,099	,087	,173	-,067
	<b>TB-II (N=)</b>	-,870**	-,206	,013	,134	,084
<b>DÍGITOS INVERSOS</b>	<b>TB-I (N=)</b>	-,203	,037	,067	-,054	-,119
	<b>TB-II (N=)</b>	-,735*	-,116	,050	,080	,117

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01.

†: Datos corregidos por años de evolución

### 4.3.2.5 Análisis multivariante por regresión

En las Tablas CXVI-CXXI se muestran los resultados de la regresión con la prueba de dígitos (DD y DI) para pacientes versus controles, pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes y pacientes con

TB-I versus pacientes con TB-II. Al igual que con el análisis de las FE se han introducido las siguientes variables: diagnóstico, sexo, edad, años de educación y nivel intelectual premórbido. Los modelos para la prueba de dígitos se realizaron por regresión lineal.

A continuación se muestran también los valores de  $R^2$  o porcentajes de la variación explicados por el modelo de regresión.

#### 16.2.5.1. Pacientes con TB versus controles

En las Tablas CXVI y CXVII se muestran los resultados encontrados al realizar la regresión lineal para los pacientes con TB versus controles.

En el caso de la prueba de dígitos directos el diagnóstico y los años de educación están implicados en la prueba.

Sin embargo, en la prueba de dígitos inversos se puede observar una implicación de todas las variables estudiadas.

**Tabla CXVI: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos directos en pacientes con TB versus controles**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	5,135	<b>,000</b>	3,353	6,917
<b>Diagnostico</b>	-,881	<b>,001</b>	-1,422	-,341
<b>Sexo</b>	-,445	,091	-,962	,072
<b>Edad</b>	-,005	,668	-,028	,018
<b>Años educación</b>	,182	<b>,000</b>	,110	,255
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,033	,052	,000	,067

$R^2=0,299$  (29,9%)

**Tabla CXVII: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB versus controles**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	4,377	<b>,000</b>	2,978	5,776
<b>Diagnostico</b>	-,628	<b>,004</b>	-1,052	-,204
<b>Sexo</b>	-,919	<b>,000</b>	-1,325	-,514
<b>Edad</b>	-,026	<b>,006</b>	-,044	-,007
<b>Años educación</b>	,117	<b>,000</b>	,059	,174
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,039	<b>,004</b>	,012	,065

$R^2=0,359$  (35,9%)

#### 16.2.5.2. Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus pacientes con TB sin antecedentes

Si tenemos en cuenta la historia previa de síntomas psicóticos se observa que en los dígitos directos están implicados los años de educación del paciente. No obstante, en los dígitos inversos están implicados el sexo, los años de educación y el nivel intelectual premórbido.

**Tabla CXVIII: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos directos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	4,876	<b>,000</b>	2,701	7,052
<b>Diagnostico</b>	,003	,994	-,707	,712
<b>Sexo</b>	-,503	,147	-1,185	,178
<b>Edad</b>	-,017	,294	-,049	,015
<b>Años educación</b>	,229	<b>,000</b>	,128	,331
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,013	,517	-,026	,052

$R^2=0,266$  (26,6%)



**Tabla CXIX: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos versus sin antecedentes**

	Coeficiente (β)	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	2,756	<b>,002</b>	1,035	4,477
<b>Diagnostico</b>	,455	,111	-,106	1,016
<b>Sexo</b>	-,694	<b>,012</b>	-1,233	-,154
<b>Edad</b>	-,018	,158	-,043	,007
<b>Años educación</b>	,145	<b>,000</b>	,065	,226
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,038	<b>,015</b>	,007	,069

$R^2=0,342$  (34,2%)

#### 16.2.5.3. Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II

Al comparar pacientes con TB-I con pacientes con TB-II, los años de educación aparecen involucrados en el rendimiento en la prueba de dígitos directos. En los dígitos inversos se ha detectado la implicación del sexo, los años de educación y el nivel intelectual premórbido.

**Tabla CXX: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

	Coeficiente (β)	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	5,456	<b>,000</b>	3,038	7,874
<b>Diagnostico</b>	-,391	,364	-1,240	,458
<b>Sexo</b>	-,581	,097	-1,269	,107
<b>Edad</b>	-,020	,229	-,052	,012
<b>Años educación</b>	,220	<b>,000</b>	,117	,323
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,014	,503	-,027	,054

$R^2=0,264$  (26,4%)

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

**Tabla CXXI: Modelo de regresión lineal para prueba de dígitos inversos en pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

	Coeficiente ( $\beta$ )	p-valor	IC (95%)	
			Límite inferior	Límite superior
<b>(Constante)</b>	2,929	<b>,004</b>	,965	4,892
<b>Diagnostico</b>	-,242	,488	-,932	,447
<b>Sexo</b>	-,697	<b>,015</b>	-1,256	-,138
<b>Edad</b>	-,015	,255	-,041	,011
<b>Años educación</b>	,146	<b>,001</b>	,063	,230
<b>Vocabulario-WAIS</b>	,039	<b>,020</b>	,006	,072

$R^2 = 315$  (31,5%)

## **5 DISCUSIÓN**

### 5.1 DATOS CLÍNICOS COGNITIVOS

Existen muchos estudios sobre las alteraciones cognitivas presentes en las fases activas del TB (Murphy et al, 2001; Clark et al, 2001; Brooks et al, 2006; Adida et al, 2008). En la actualidad diversos autores sostienen que los déficits cognitivos persisten incluso en la fase eutímica (Jones et al, 1994; McKay et al, 1995; Kessing, 1998; Van Gorp et al, 1998; Atre et al, 1998; Rubinsztein et al, 2000; Bearden et al, 2001; Zalla et al, 2004; Robinson et al, 2006a; Joe et al, 2008).

Además, los pacientes con TB en fase depresiva presentan, dentro de los déficits generales en la función visoespacial, especial dificultad en la memoria posicional, hecho que persiste durante la fase eutímica (Gallagher et al, 2008). Para Tellez-Vargas (2005) ese compromiso cognitivo que se observa aún en los períodos de eutimia es un factor de pésimo pronóstico en cuanto al curso clínico y el ajuste social del paciente.

Se cree que la disfunción ejecutiva es el principal déficit neuropsicológico a largo plazo en el TB (Mur et al, 2008a y 2008b). De acuerdo con Kerr et al (2005) los pacientes con TB (maníacos, depresivos y eutímicos) presentan peores resultados que los controles en tareas que exigen atención, tanto si son de naturaleza neutra como si implican emocionalidad.

La disminución de la actividad de la CPF, corteza cingulada, sistema límbico y de la actividad neural subcortical en los pacientes bipolares eutímicos en comparación con sujetos sanos sugiere, además de alteraciones en el funcionamiento cognitivo y ejecutivo, un compromiso emocional que es independiente de lo anterior (Malhi et al, 2007).

En esta investigación nos hemos propuesto estudiar si el déficit cognitivo, concretamente en la planificación y resolución de problemas, y en la memoria de trabajo, existente en las fases maníacas y depresivas, también persiste durante la fase eutímica del TB y conocer la magnitud de los mismos. Para ello hemos seguido los criterios de eutimia de Van Gorp et al (1998) que exigen una puntuación de menos de 7 puntos en la Escala de Depresión de Hamilton y

menos de 6 puntos en la Escala de Manía de Young. Estos criterios tenían que estar mantenidos en el paciente al menos durante tres meses consecutivos antes de que fuera evaluado, lo que nos garantiza la estabilidad de la enfermedad.

### **5.1.1 Función ejecutiva**

#### **5.1.1.1 Estudio caso-control**

En este estudio dentro de las FE nos hemos centrado concretamente en la capacidad para la planificación y resolución de problemas, utilizando la TH para su evaluación. En la actualidad, gracias a los avances en la Neurociencia, se sabe que cuando un sujeto está realizando esta tarea a nivel funcional se activan las áreas corticales prefrontal, cingular, premotora, parietal y occipital del cerebro (Baker et al, 1996; Fincham et al, 2001), aumentando el rCBF en la CPF izquierda (Morris et al, 1993) y en áreas subcorticales como el estriado (Dagher et al., 1999; Cheesman et al, 2005).

Como se ha comentado anteriormente, debido a la dificultad para encontrar publicaciones donde se haya utilizado la TH con pacientes con TB eutímicos y a la similitud en cuanto al sustrato neural de la TH y la TL, hemos decidido referir resultados de estudios con esta última debido a su analogía con la TH.

Como se ha mencionado anteriormente, la TL es una adaptación de la TH realizada por Shallice en 1982 y consiste en una base con tres varillas de diferentes tamaños y 3 piezas esféricas de tres colores distintos. Aunque con el procedimiento y las reglas ligeramente distintas con respecto a la TH, se utiliza también para medir la capacidad de planificación y resolución de problemas.

Sin embargo, la TH resulta ser una prueba más compleja, puesto que además de medir la capacidad de planificación y resolución de problemas, también implica un componente atencional, la memoria de trabajo y visoespacial y la capacidad para inhibir respuestas (Carlin et al, 2000; Lezak et al, 2004).

En nuestro estudio los datos indican la existencia de una disfunción ejecutiva en los pacientes con TB durante la fase eutímica medido con la TH en comparación con el grupo control. Los pacientes realizaron un mayor número de movimientos totales en las pruebas con 3 y 4 piezas, además cometieron un mayor número de errores y emplearon más tiempo para finalizarla que los controles, lo indica que los pacientes planifican peor la resolución de problemas que los controles sanos.

Nuestros resultados en este sentido se asemejan a estudios anteriores que también han encontrado un déficit en la ejecución de la TL en pacientes en fase eutímica (El-Badri et al, 2001; Thompson et al, 2005). Ferrier et al (1999) han encontrado déficits en FE en pacientes eutímicos comparados con controles, incluso después de haber controlado la edad, el CI premórbido y los síntomas residuales depresivos. Sin embargo, otros autores no hallaron déficits cognitivos en esa prueba (Krabbendam, 2000 y Clark et al, 2002), aunque esto podría deberse a un tamaño reducido y a la mayor simplicidad de las muestras utilizadas.

El estudio realizado por Mur et al (2008a) indica que la FE y la velocidad de procesamiento son los dominios cognitivos más afectados en pacientes eutímicos. Esto también coincide con nuestros resultados, puesto que los pacientes emplearon un tiempo significativamente mayor para finalizar la tarea que los controles.

Rubinsztein et al (2000) también encontraron diferencias en la memoria visoespacial en cuanto a la latencia de respuesta pero no en cuanto a la precisión de la misma. Ellos consideran que esa mayor lentitud en el FE podría suceder para preservar la precisión de los resultados y evitar errores en la ejecución de la tarea. Nosotros concordamos en lo encontrado sobre la latencia de respuesta pero en nuestro estudio la precisión también se ha visto afectada, puesto que el grupo de pacientes han cometido muchos más errores que el grupo control. Sin embargo, nuestros resultados discrepan de los encontrados por esa investigación, ya que nosotros encontramos un peor rendimiento de los pacientes tanto en cuanto a la velocidad de los movimientos como a la precisión de los mismos.

Por otra parte, Murphy et al (2001) también comparan el rendimiento de pacientes con TB en fase maníaca con pacientes en fase depresiva y sujetos controles. En ese estudio analizan el porcentaje de movimientos resueltos correctamente por la primera respuesta y la latencia media de la primera respuesta, obteniendo los mejores resultados el grupo control en relación a los otros dos grupos. Esto coincide también con nuestros resultados, aunque nosotros no hemos tenido en cuenta el tiempo de la primera respuesta, sino el tiempo total de realización de la tarea.

Se cree por lo tanto que el déficit ejecutivo persiste, aunque su intensidad varía en función de las diferentes fases de la enfermedad. Así, en las fases activas hay un mayor déficit de las FE (McGrath et al, 1997; Clark et al, 2002) que se va aminorando a medida que van remitiendo dichas fases (McGrath et al, 1997).

El tamaño del efecto, medido por la  $d'$  de Cohen, de la FE fue pequeño en la mayor parte de las variables que referían movimientos. Sin embargo, en el tiempo de ejecución de los movimientos en el ensayo de 4 piezas la alteración en los pacientes con TB mostró un tamaño del efecto grande (0,97), resaltando el déficit en la velocidad de procesamiento que muestran estos sujetos.

En cuanto al porcentaje de pacientes con TB en fase eutímica con una alteración en el rendimiento, es decir, con un percentil inferior a 5, ha sido de 24,4% en el número de errores con 4 piezas, 36,3% en el tiempo empleado con 4 piezas y 41,9% en el número de errores con 3 piezas.

En el resto de las variables estudiadas menos de un cuarto de la muestra mostró un déficit clínicamente significativo.

### **5.1.1.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica versus pacientes sin antecedentes**

En cuanto al rendimiento en la TH separando los pacientes con y sin antecedentes de síntomas psicóticos no hemos encontrado diferencias

significativas en las variables, aunque se ha observado que en general los pacientes con antecedentes de ese tipo obtuvieron peores resultados en las diferentes variables que los que carecían de esa sintomatología previa.

En otro estudio realizado por Selva et al (2007) consideran que el TB-I con historia de síntomas psicóticos no puede asociarse a la presencia de más déficits cognitivos. Sin embargo, recomiendan la investigación con pacientes bipolares eutímicos con y sin sintomatología psicótica previa para confirmar sus conclusiones, que es precisamente una de las subdivisiones que hemos contemplado en nuestro estudio, no encontrando diferencias en cuanto a la FE estudiada.

Otros estudios concluyen que los antecedentes de sintomatología psicótica previa pueden explicar en parte las disfunciones cognitivas observadas en los pacientes bipolares en fase eutímica, principalmente en lo referente al déficit en memoria auditiva persistente, así como algunas disfunciones ejecutivas (Martínez-Arán et al, 2007, 2008a). Glahn et al (2007b) realizan un trabajo con pacientes con TB-I con antecedentes de síntomas psicóticos, encontrando que estos se veían perjudicados en las medidas de FE y la memoria de trabajo espacial en comparación con los pacientes sin dichos antecedentes.

Según de Almeida et al (2008a) los pacientes que muestran déficits en el procesamiento de la información y en el control inhibitorio presentan más episodios, hospitalizaciones y tiempo de ocurrencia de la sintomatología psicótica.

Para Bora et al (2007) las alteraciones en la flexibilidad cognitiva pueden constituir un marcador de rasgos psicóticos entre pacientes bipolares. Sin embargo, la fluidez verbal, la velocidad a nivel psicomotor y los déficits en atención sostenida pueden ser candidatos a ser indicadores de vulnerabilidad del TB en general. En otro estudio realizado con pacientes adolescentes en su primer ingreso y un posterior seguimiento en un plazo de seis años se ha visto que los déficits de atención durante una primera admisión psiquiátrica puede predecir, en un mayor grado, el riesgo para manifestar psicosis posteriormente en el plazo de 6 años que un diagnóstico de psicosis o que síntomas psicóticos



durante el ingreso. Sin embargo, en el caso de la depresión durante ese período posterior se predecía mejor por la sintomatología, pero no por los déficits cognitivos (Pogge et al, 2008).

Por tanto, hay algunos autores que relacionan la existencia de sintomatología psicótica con el deterioro en el procesamiento de la información, llegando incluso a pensar que éste pueda ser un marcador de los rasgos psicóticos de la enfermedad. Sin embargo, nosotros al igual que otros grupos, no hemos podido constatar dicha relación. Se nos ocurre que la exigencia en nuestra muestra de un riguroso control de la estabilidad en la sintomatología sea la que ponga en evidencia la ausencia de relación, o bien que para que exista la asociación se necesite un mayor número de episodios con síntomas psicóticos para dejar secuelas en esta FE.

### **5.1.1.3 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

Al comparar los resultados en el rendimiento en la TH dividiendo la muestra en función de los dos subtipos de la enfermedad (TB-I y TB-II), solamente encontramos diferencias significativas en cuanto al número de errores en la tarea de 4 piezas. Los pacientes con diagnóstico de TB-I tuvieron más errores que los que tenían un TB-II. Nuestros resultados parecen indicar una mayor alteración en las FE de los pacientes con TB-I, si bien hay que reseñar que en nuestro estudio la diferencia de las muestras es amplia, ya que contamos con 106 pacientes con TB-I y 28 pacientes con TB-II.

No obstante, en la misma línea que nosotros, otros estudios han encontrado diferentes perfiles cognitivos para ambos subtipos del TB, teniendo los bipolares de tipo I un déficit cognitivo más extendido y una proporción más alta de pacientes con daños cognitivos clínicamente significativos comparados con pacientes de tipo II (Simonsen et al, 2008) y que sujetos controles (Dias et al, 2008a). Zubieta et al (2001) afirman que los pacientes con TB-I eutímicos presentan déficits cognitivos, incluso después de períodos prolongados de estabilización.

En cualquier caso, algunos autores consideran que todavía no se han descrito suficientes datos relacionados con la epidemiología, clínica y evolución del TB-II (Berk y Dodd, 2005).

### **5.1.2 Memoria de trabajo**

Para esta medida se ha utilizado la prueba de dígitos del WAIS, compuesta por dos subpruebas que son los dígitos directos y los inversos. Según Gerton et al (2004) durante la realización de esta prueba se activan la CPF derecha, el lóbulo parietal de manera bilateral y el cíngulo anterior. Sin embargo, el grado de activación es diferente en función de la dificultad de la tarea, por lo que esas zonas se activan más durante la prueba de los dígitos inversos, ya que los pacientes además de recordar la serie de números tiene que repetirlo en el orden contrario.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque miden aspectos diferentes (los dígitos directos se centran en la atención y los inversos en la memoria de trabajo), hemos decidido considerarlas de manera conjunta en este estudio, ya que el sustrato neural es prácticamente el mismo para ambas pruebas.

Algunos autores argumentan que la capacidad de memoria de trabajo y la inteligencia fluida, que reflejan la habilidad para conservar una representación activa en particular ante la interferencia y la distracción, se relacionan con la capacidad para mantener una atención controlada y las demás funciones de la CPF (Engle et al, 1999).

Se ha investigado sobre el déficit de atención y la memoria de trabajo en los pacientes eutímicos, comparando pacientes con TB en fase eutímica y controles en tareas de atención sostenida con detección de señales con y sin implicación de la memoria de trabajo. Se ha encontrado que los déficits de atención no pueden ser explicados en términos de daño de memoria de trabajo, ya que solamente presentan diferencias significativas con respecto a los controles en las tareas de atención que no implican este tipo de memoria. Estos autores defienden que esos déficits pueden ayudar a explicar las

dificultades en el funcionamiento psicológico y ocupacional de los pacientes en fase de remisión (Harmer et al, 2002a).

El deterioro de la memoria y el aprendizaje verbal puede ser un rasgo variable en la enfermedad bipolar. Para Cavanagh et al (2002) esto puede conllevar consecuencias en cuanto a la adherencia a la medicación, a las recaídas y a la aceptación por parte del paciente a las intervenciones tempranas.

También se ha investigado en familiares de pacientes con TB con pruebas relacionadas con memoria, obteniendo éstos resultados alterados tanto en la tarea de los dígitos inversos como en la de memoria visoespacial declarativa, no encontrando diferencias significativas en el funcionamiento psicomotor ni en lo referente a la memoria no relacionada con la de trabajo. Ferrier et al (2004) autores consideran que estos aspectos podrían ser posibles marcadores útiles de la vulnerabilidad genética a padecer TB.

Se ha demostrado, al relacionar el funcionamiento psicosocial de los pacientes con las alteraciones en memoria verbal, que los pacientes que mostraron mejor funcionamiento psicosocial presentaban a su vez un menor compromiso de sus funciones de memoria (Martínez-Arán et al, 2004a).

Se cree que la memoria de trabajo tiene potencial para ser mejorada por un entrenamiento repetitivo. Algunos autores consideran que se puede mejorar la memoria de trabajo a través de intervenciones sobre el sueño (Kuriyama et al, 2008).

### **5.1.2.1 Estudio caso-control**

Al comparar el rendimiento de los pacientes con TB en fase eutímica con los controles en la prueba de dígitos, encontramos diferencias significativas tanto en los dígitos directos como en los inversos, de manera que en ambos subtests los controles consiguieron repetir más series de números correctas que los pacientes.

Los tamaños del efecto para ambos subtests han sido muy similares, categorizándose como medios de acuerdo con la  $d'$  de Cohen.

En cuanto a la gravedad clínica de la alteración en los dígitos directos el 22,9% de los pacientes se situaron por debajo del percentil 5 y en los inversos la cifra fue de 22,2%.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Morice et al (1990) en los dígitos directos y con otros estudios en los inversos (Morice et al, 1990; Ferrier et al, 1999; El-Badri et al, 2001; Martínez-Arán et al, 2004a y 2004b; Thompson et al, 2005).

Sin embargo, aunque son más escasos, existen algunos estudios donde no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la memoria de trabajo en pacientes eutímicos (Hawkins et al, 1997; Monks et al, 2004).

En otro estudio cuyo objetivo era analizar la naturaleza y la especificidad del déficit en memoria de trabajo en los pacientes eutímicos, se ha encontrado que los pacientes con TB presentan un déficit en su capacidad para supervisar el contenido de la memoria de trabajo, presentando una alteración cognitiva persistente en el control ejecutivo de la misma. Los pacientes no presentaron diferencias significativas en el TMT y FAS pero sí lo hicieron en la prueba de dígitos inversos del WAIS (Thompson et al, 2007). Este autor considera que estos déficits no se deben al estado de ánimo, sino a una disfunción cerebral integral y prolongada en el tiempo.

### **5.1.2.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica versus pacientes sin antecedentes**

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la memoria de trabajo en función de la presencia o ausencia de antecedentes de síntomas psicóticos. Sin embargo, sí observamos una tendencia general a un rendimiento peor en el caso de los pacientes con dichos antecedentes.

En este sentido, algunos autores proponen el subtest de dígitos inversos como un marcador endofenotípico, tanto para el TB como para la esquizofrenia. Para ellos, el funcionamiento de memoria de trabajo espacial distingue claramente a pacientes con desórdenes no psicóticos bipolares de pacientes con psicosis funcional (Glahn et al, 2006).

En un estudio realizado por Savitz et al (2009) se ha observado que el grupo con historia previa de sintomatología psicótica tuvo un desempeño significativamente peor que familiares sanos en medidas de memoria de trabajo verbal, flexibilidad cognitiva y memoria declarativa. Sin embargo, entre ambos grupos del TB-I (con y sin antecedentes de síntomas psicóticos) no se obtuvieron diferencias significativas en ninguna medida cognitiva, por lo que parece que ambos subtipos del TB pueden estar basados en una serie continua nosológica, que es claramente mejor definida por el deterioro de la memoria de trabajo verbal.

### **5.1.2.3 Pacientes con TB-I versus pacientes con TB-II**

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en cuanto al rendimiento en la prueba de dígitos al realizar esta división entre los pacientes con TB, aunque los que tenían un TB-II han tenido un desarrollo, en general, mejor en la prueba.

Dittmann et al (2008) hablan de un mismo patrón de déficit cognitivo en ambos subtipos de TB. Sin embargo, en el TB-I se han encontrado valores más bajos en la velocidad psicomotora, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y FE en comparación con los controles. Por otra parte, los pacientes con TB-II mostraron los mismos resultados en comparación con los controles excepto en aprendizaje verbal y memoria.

En los Anexos se encuentran las Tablas CXXII, CXXIII y CXXIV, donde se reflejan de manera resumida los resultados de las comparaciones, tanto para la TH como para los dígitos.

## 5.2 Influencia de las variables sociodemográficas

### 5.2.1 Torre de Hanoi

#### 5.2.1.1 Pacientes y controles

En el grupo control el sexo ha tenido una influencia significativa sobre el número de errores en la tarea con 3 piezas, ya que los hombres han cometido menos errores que las mujeres. En el grupo completo de pacientes con TB se ha encontrado una relación entre el sexo y el tiempo empleado para la realización de la tarea de 4 piezas, siendo también los hombres los que han necesitado menos tiempo para finalizarla correctamente. Vemos por tanto que en ambos grupos los hombres son los que han obtenido mejores resultados en cuanto a la planificación de la tarea y la velocidad de procesamiento.

En cuanto a la *actividad laboral* en el grupo control se encuentran diferencias en los errores en la tarea con 4 piezas, siendo las personas que se encontraban en activo los que cometieron menos faltas. En el grupo de pacientes los que no estaban activos laboralmente tuvieron más errores en la tarea de 3 piezas y emplearon más tiempo tanto en la tarea de 3 como en la de 4 piezas. Como consecuencia consideramos que la funcionalidad, a través de la situación laboral, es un predictor de una mejor planificación de problemas en ambos grupos y en los pacientes además de una mejor velocidad de procesamiento, incluso teniendo en cuenta el efecto del aprendizaje que se produce en la tarea de 4 piezas (ya que ha influido en ambas pruebas).

Estos datos nos sugieren que estos déficits cognitivos que presentan los pacientes, incluso en la fase de estabilidad del TB, dificulta la normalización de la situación laboral de los mismos. Martínez-Arán et al (2007) consideran que las alteraciones cognitivas puedan estar impactando en el paciente, disminuyendo su calidad de vida y el funcionamiento, incluyendo el empleo y productividad en este ámbito. No obstante, otra posibilidad sería que estas carencias en el ámbito laboral puedan ser una consecuencia del impacto que la enfermedad produce en la vida de los pacientes. Tohen et al (2000) señalaron que la recuperación sindrómica y la funcional de los pacientes no seguían el

mismo curso, sino que la mayoría de los ellos alcanzaban la primera en un plazo de 24 meses mientras que con la segunda no sucedía así y el proceso era más lento.

En cuanto al *consumo de tabaco* no se encontraron diferencias entre fumadores y no fumadores en el grupo control ni en el grupo de pacientes con TB en la ejecución de la TH. En el grupo de no fumadores se incluyeron los sujetos que nunca había fumado y los ex fumadores al igual que en otros estudios (De Luca et al, 2004; Dinn et al, 2004). Por el contrario, algunos autores consideran que los cigarrillos pueden ejercer un efecto positivo sobre las medidas de la función cognitiva a nivel subjetivo, pero no a nivel objetivo, en pacientes bipolares eutímicos (Law et al, 2008).

Además, hemos tenido en cuenta otras variables sociodemográficas como son la edad de los pacientes, los años de educación, el CI premórbido y el número de cigarrillos consumidos diariamente. En el grupo control hemos observado un efecto de la *edad* sobre el rendimiento, ya que a mayor edad mayor era el número de errores tanto con 3 como con 4 piezas. Por el contrario, cuanto más elevado era el *nivel educativo* menos tiempo emplearon en la tarea de 3 piezas y también cuanto mayor era el *CI premórbido* menos tiempo necesitaron tanto en la tarea de 3 como en la de 4 piezas. De la misma manera, en el grupo de pacientes cuanto mayor era la *edad*, mayor ha sido la cifra de errores cometidos en los ensayos de 3 y 4 piezas, además de que han necesitado más tiempo para la ejecución de ambas tareas. Cuanto menor eran los *años de educación* más errores cometieron y más tiempo emplearon en las pruebas de 3 y 4 piezas. Cuanto menor ha sido el *CI premórbido* también más errores cometieron en la tarea de 3 piezas y más tiempo emplearon con 3 y 4 piezas. Si comparamos, por tanto, ambos grupos nos encontramos que la edad ha tenido un efecto importante en los resultados de los dos grupos, ya que según aumentaron los años peor fue el rendimiento. El elevado nivel intelectual premórbido y un mayor número de años de educación favorecieron el resultado en los controles, aunque los bipolares fueron perjudicados por unas menores cifras en estos resultados. Esto nos hace plantearnos que talvez los pacientes con TB, debido a déficits cognitivos persistentes, variables clínicas o a la

inestabilidad propia de la enfermedad, tienen menos oportunidades a acceder a estudios superiores y a tener un desarrollo intelectual adecuado.

Ferrier et al (1999) encontraron alteraciones en el TMT, el FAS y la TL en pacientes eutímicos cuando tuvieron en cuenta diferentes variables tales como la edad y el CI premórbido. Estas conclusiones pueden sugerir la existencia de déficits de rasgo en la exactitud de la memoria de reconocimiento visual y respuestas más lentas ante una tarea de planificación medida con la TL en los bipolares en remisión (Rubinsztein et al, 2002). Por otra parte, El Badri et al (2001) consideran que estos pacientes padecen una perturbación de la función cerebral que se mantiene durante la eutimia y que es independiente de la edad, del sexo y de la edad de comienzo; afectando a nivel cognitivo a las tareas visoespaciales como la TL.

Para algunos autores los daños en las habilidades motoras finas y el tiempo de reacción puedan estar alterados en los pacientes con TB que se encuentran clínicamente estables, aún teniendo en cuenta los síntomas psiquiátricos y los efectos de la medicación, lo que puede afectar a tareas que requieran la capacidad atencional (Wilder-Willis et al, 2001). De los efectos de los fármacos se hablará más adelante.

Curiosamente el número de *cigarrillos consumidos diariamente* sólo modificó los resultados en los pacientes con TB, de tal manera que a mayor consumo menor número de errores tuvieron en la tarea de 4 piezas. Se podría especular, por tanto, que los pacientes con TB presentan un déficit en la neurotransmisión colinérgica nicotínica que mejora parcialmente con la inhalación de la nicotina del tabaco. En un estudio realizado por Newhouse et al (2004) con esquizofrénicos y controles se indica que el déficit no parece existir en el grupo control. Ellos proponen que estos dos grupos parten de un distinto nivel basal y que, mientras que la nicotina ayudaría a los pacientes a llegar a su nivel óptimo, mejorando los déficits cognitivos, en los controles una sobreestimulación nicotínica empeoraría (o no cambiaría) los resultados, siguiendo un modelo de “U invertida”.



### 5.2.1.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica y pacientes sin antecedentes

Encontramos que el sexo influye sobre el tiempo de realización de la tarea de 4 piezas en los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos en relación con los que no los tenían. Los hombres tardan menos tiempo en realizar los movimientos que las mujeres.

No observamos relación entre la *situación laboral* y el rendimiento en cuanto a FE. Dickerson et al (2004) estudiaron la relación entre el estatus o categoría profesional y la historia previa de síntomas psicóticos y tampoco encontraron datos relevantes a ese respecto.

En cuanto al *consumo de tabaco*, el porcentaje de no fumadores fue prácticamente igual en ambos subgrupos, encontrando un mayor porcentaje de fumadores en el grupo con sintomatología psicótica previa a expensas de los que habían dejado el consumo de tabaco entre los que no tenían antecedentes. Estos resultados se asemejan a los encontrados por Cassidy et al (2002), que no encontraron asociación entre la presencia de síntomas psicóticos previos y el consumo de cigarrillos, y son discordantes con los encontrados en otro estudio realizado por et al Corvin et al (2001) que consideran que existe un vínculo entre el consumo de tabaco y este tipo de síntomas en el TB.

En cuanto a las demás variables contempladas en este estudio, hemos observado que en el grupo de los pacientes con antecedentes cuanto mayor era la *edad* mayor ha sido el número de errores y más tiempo han empleado en la ejecución de los ensayos con 3 y 4 piezas. Lo mismo sucedió con los *años de educación*, ya que cuanto menor era el *nivel educativo* más errores cometieron y a más tiempo necesitaron para terminar correctamente las tareas tanto con 3 como con 4 piezas. Cuanto mayor era el *CI premórbido* menos tiempo necesitaron para realizar ambas tareas.

En el grupo de pacientes sin esos antecedentes encontramos que influye la *situación laboral*, ya que los activos emplean menos tiempo para la realización de la tarea tanto con 3 como con 4 piezas. Cuantos menos *años de educación* tenían los pacientes más *errores* tuvieron en la tarea de 4 piezas y más *tiempo*

utilizaron en la ejecución de de 3 y la de 4 piezas. A mayor *CI premórbido* menos errores realizaron y menos tiempo necesitaron en la tarea de 3 piezas. Finalmente, cuantos más *cigarrillos diarios* consumían los pacientes más números de movimientos totales. Aunque no ha incrementado el número de errores esto tiene un efecto negativo, ya que nos hace pensar que el paciente, aunque interpreta bien las reglas explicadas al inicio de la prueba, no consigue establecer una estrategia adecuada para la consecución del objetivo final (colocar todas las piezas en la posición correcta en la columna 3), indicando un fallo en la planificación del problema. Además, esto nos hace plantearnos la hipótesis de que, dentro del grupo de pacientes con TB, los pacientes sin síntomas psicóticos previos presentan un mayor déficit en la neurotransmisión colinérgica que los que sí tenían ese tipo de antecedentes.

### 5.2.1.3 Pacientes con TB-I y pacientes con TB-II

En cuanto a la *situación laboral* los pacientes con TB-I que se encontraban activos laboralmente en el momento del estudio realizaron los movimientos de la tarea de 4 piezas en menos tiempo que los inactivos.

Hay autores como Videira et al (2008) que no encuentran una relación significativa entre la situación laboral y los déficits cognitivos presentes en el TB-I. Pensamos que esto puede deberse a que la influencia de la alteración cognitiva sobre la actividad laboral, o quizá a la inversa, estando supeditada tanto desde un punto de vista cuantitativo del daño cognitivo como cualitativamente según el tipo de función cognitiva.

Cuanto mayor ha sido la *edad* de estos pacientes más errores han cometido con 4 piezas y más tiempo han empleado tanto para los movimientos en la prueba de 3 como de 4 piezas. También, cuantos menos *años de educación* tenían y cuanto menor era el *CI premórbido* más errores han cometido con 4 piezas y más tiempo han utilizado para realizar las tareas de 3 y 4 piezas. Por último, cuantos más *cigarrillos* consumían diariamente menos errores tuvieron en la prueba con 3 piezas, lo que avala de nuevo la influencia de la neurotransmisión colinérgica nicotínica en este tipo de tarea.

Con relación al sexo, en el caso de los pacientes con TB-II hemos podido observar que los hombres han necesitado menos tiempo para realizar la tarea con 3 piezas. Además los pacientes que tenían actividad laboral en el momento del estudio obtuvieron mejores resultados en cuanto al tiempo, necesitando menos tiempo para realizar las tareas de 3 y 4 piezas. Cuanto mayor fue la *edad* de los pacientes más errores tuvieron en la tarea de 3 piezas y más tiempo utilizaron para las tareas de 3 y 4 piezas. Cuanto menores eran el *nivel educativo* y el *CI premórbido* más tiempo necesitaron para la tarea de 3 piezas.

Los pacientes con TB-II tienen unas influencias semejantes a los pacientes con TB-I, con alguna diferencia como es la influencia del sexo, puesto que los hombres con TB-II tienen una mejor velocidad de procesamiento en la tarea mientras que en el TB-I no hay diferencias entre ambos grupos. Además, en el grupo del TB-II hay una menor importancia del consumo de nicotina en la resolución de esta tarea, lo que puede implicar un menor daño en la neurotransmisión que hemos mencionado anteriormente.

Aunque para Summers et al (2006) los episodios depresivos recurrentes presentes en el TB-II, más que en la manía, pueden tener un mayor efecto perjudicial y duradero sobre la cognición, nosotros no podemos con nuestro estudio avalar esta propuesta.

### 5.2.2 Prueba de dígitos

#### 5.2.2.1 Pacientes y controles

En el grupo control observamos en relación a la prueba de dígitos inversos que a mayor *edad* peor es el rendimiento y que también interviene el sexo, de tal forma que los hombres la ejecutan mejor. La realización de la prueba de dígitos directos se vio influida por los *años de educación* y el *nivel intelectual premórbido*, ya que cuantos más años de educación tenían y cuanto mayor era el CI premórbido mejor realizaron ambas subpruebas. El *consumo de tabaco* ha afectado negativamente a la ejecución en los dígitos directos, lo que vuelve

a reflejar que los controles sanos no presentan el daño en la neurotransmisión colinérgica.

En cuanto al grupo completo de pacientes observamos la influencia del sexo, ya que los hombres ejecutaron mejor la tarea de dígitos inversos, así como los que se encontraban realizando una *actividad laboral* en el momento del estudio. Cuanto mayor ha sido la *edad* de los pacientes peor ejecución tuvieron en los dígitos directos e inversos. Aunque en nuestro estudio los criterios de inclusión solamente permitían participar a individuos menores de 65 años, nuestros hallazgos sobre la edad concuerdan con lo encontrado en otros estudios donde la edad ha tenido un efecto leve en los dígitos directos, sobre todo por encima de los 65 años, aunque sí puede influir de forma más temprana sobre los inversos, principalmente a partir de los 60 años (Nebes et al 2000; Ardila et al 2000). Los resultados del estudio realizado por Sarnicola et al (2009) utilizando el WAIS y el WSCT son contrarios a los nuestros y no apoyan la existencia de diferencias relacionadas con la edad en pacientes con TB en comparación con individuos sanos.

Además, los *años de educación* recibidos y el *CI premórbido* tuvieron una influencia positiva en el rendimiento en ambas pruebas.

### **5.2.2.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica y sin antecedentes**

En los pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos los *años de educación* y el *CI premórbido* han tenido un efecto positivo sobre los resultados de ambas pruebas. Los pacientes que se encontraban realizando una *actividad laboral* han realizado mejor la prueba de dígitos inversos.

Cuando analizamos los pacientes sin dichos antecedentes nos encontramos que la *edad* ha influido negativamente. Los resultados en las pruebas de los dígitos directos e inversos. Sin embargo, cuantos más *años de educación* habían tenido y cuanto mayor era el *CI premórbido* mejores resultados tuvieron en ambas pruebas.

A mayor cantidad de *cigarrillos consumidos diariamente* mejor rendimiento en los dígitos directos. Nos parece importante el hecho de que este efecto de la nicotina no se observe en la prueba de dígitos inversos, lo que nos indica que probablemente esta sustancia beneficie la ejecución en tareas que midan atención que a las de memoria de trabajo.

Los pacientes cuya *situación laboral* era activa en el momento de participar en el estudio consiguieron repetir más series de números correctamente en ambas subpruebas.

### 5.2.2.3 Pacientes con TB-I y pacientes con TB-II

Los pacientes con TB-I con mayores *años de educación* y *CI premórbido* realizaron mejor las pruebas de dígitos directos e inversos. Además, en estos pacientes el mayor *consumo diario de cigarrillos* también mostró un mejor rendimiento en la prueba de dígitos directos. Los hombres realizaron mejor los dígitos inversos que las mujeres. Lo mismo sucedía con los pacientes que se encontraban *activos laboralmente*.

En el grupo de los pacientes con TB-II cuanto mayor era la *edad* de los pacientes peor realizaron ambas pruebas. Con estos pacientes sucedía lo mismo que con los que tenían TB-I en cuanto al *nivel de educación* y el *CI premórbido*, presentando una correlación positiva con los resultados también en los dígitos directos e inversos.

Bruno et al (2006) resaltan la asociación entre anomalías a nivel fronto-temporal y la disminución del CI en los pacientes con TB. Según estos autores las mayores diferencias están presentes en los pacientes con TB-II. Ellos sugieren que la persistencia de la sintomatología depresiva, en lugar de la manía, puede ser un factor clave para afirmar que el TB-II representa un posible fenotipo clínico con un mayor riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas. Nosotros discordamos en esta propuesta, puesto que en nuestro estudio hemos encontrado que la realización de la prueba depende de la puntuación del CI premórbido pero no de la clasificación. Además, nuestros

pacientes no tenían síntomas depresivos en el momento de la prueba, ya que dentro de nuestros criterios de inclusión se incluía encontrarse en fase eutímica, administrándose la Escala de depresión de Hamilton. Todos los pacientes que participaron en el estudio presentaron una puntuación inferior a 7.

En las Tablas CXXII (incluida en los Anexos) se exponen las variables sociodemográficas y la influencia tanto sobre la TH como sobre la prueba de dígitos según las subdivisiones que hemos contemplado en nuestro estudio. Además se indica si la influencia ha sido positiva o negativa.

### **5.3 Variables clínicas**

#### **5.3.1 Torre de Hanoi**

##### **5.3.1.1 Pacientes con TB (grupo completo)**

Hemos podido observar que los pacientes con TB que tenían más *años de evolución* de la enfermedad han presentado un mayor número de movimientos totales en la tarea de 3 piezas y han empleado más tiempo para realizar las pruebas de 3 y 4 piezas. Además cuanto mayor era la *edad del primer ingreso* más tiempo necesitaron para ejecutar la tarea con 3 piezas.

No hemos apreciado diferencias con respecto a las demás variables clínicas estudiadas. A diferencia de nuestros resultados, El Badri et al (2001) encontraron que el número de episodios sufridos por el paciente puede tener implicaciones en los resultados en pruebas como el TMT-B, pruebas de memoria visual y la TL. Esto puede deberse al pequeño tamaño de la muestra utilizada por este grupo en su investigación que ha sido de 29 pacientes eutímicos y 26 controles, la cual era mucho menor que la utilizada en nuestro estudio.

Mur et al (2008b), sin embargo, consideran que la persistencia de los déficits en cuanto a las FE no parece estar influida por variables clínicas o farmacológicas.

### **5.3.1.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica y pacientes sin antecedentes**

Los pacientes con antecedentes que tenían más *años de evolución* de la enfermedad tuvieron más aciertos en la prueba de 3 piezas, aunque necesitaron más tiempo tanto para realizar los movimientos de 3 como la de 4 piezas. Además, cuanto más *sintomatología maníaca residual* tuvieron (medida a través de la YMRS) más errores cometieron en la tarea con 3 piezas.

Sin embargo, los pacientes sin antecedentes de síntomas psicóticos en su historia clínica que tenían mayor era la *edad del primer ingreso* presentaron menos aciertos en la tarea de 3 piezas. Cuanto mayor era el *número de ingresos por manía* (corregidos por los años de evolución) más tiempo emplearon en la ejecución de la prueba con 3 piezas.

### **5.3.1.3 Pacientes con TB-I y pacientes con TB-II**

En los pacientes con TB-I se ha visto que cuantos más *años de evolución* de la enfermedad mayor ha sido el número de movimientos totales, lo que indica que planifican peor la resolución del problema. Asimismo, también ha sido mayor el número de errores en esa misma prueba. Además, los pacientes que llevaban más años con la enfermedad también necesitaron más tiempo para realizar tanto la prueba con 3 como con 4 piezas.

La *edad del primer ingreso* ha ejercido una influencia negativa sobre los resultados, ya que cuantos más años tenían los pacientes en ese ingreso más movimientos totales realizaron en la tarea con 4 piezas y más tiempo emplearon en la de 3 piezas.

### 5.3.2 Prueba de dígitos

#### 5.3.2.1 Pacientes con TB (grupo completo)

En cuanto al grupo total de pacientes solamente hemos encontrado una influencia de la *edad del primer ingreso* sobre el rendimiento en la prueba de dígitos, de tal forma que cuanto mayor había sido esa edad peor rendimiento tuvieron los pacientes tanto en los dígitos directos como indirectos.

Teniendo en cuenta que los pacientes del estudio se encuentran en fase eutímica, parece que son alteraciones estables. Sin embargo, que de acuerdo con los criterios más estrictos estas alteraciones deberían existir independientemente de la clínica de la enfermedad. Creemos que lo sucede en este caso es que estas alteraciones existen ya desde el inicio de la enfermedad (Gruber et al, 2008) y que a medida que ésta progresa se van haciendo más patentes (Robinson et al, 2006a), indicando un posible efecto neurodegenerativo del propio TB (Albus et al, 2005).

#### 5.3.2.2 Pacientes con antecedentes de sintomatología psicótica y pacientes sin antecedentes

En el grupo de pacientes con antecedentes de síntomas psicóticos no hemos encontrado influencia de las variables clínicas en la ejecución de la prueba de dígitos.

Sin embargo, en los pacientes sin ese tipo de antecedentes cuanto mayor era la *edad de inicio de la enfermedad* y cuanto mayor era la *edad del primer ingreso* peor rendimiento tuvieron en los dígitos directos e indirectos.



### 5.3.2.3 Pacientes con TB-I y pacientes con TB-II

En los pacientes con TB-I no hemos encontrado influencias de las variables clínicas en el rendimiento en la prueba de dígitos.

No obstante, los pacientes con TB-II que tenían una mayor edad de inicio de la patología tuvieron peores resultados en los dígitos directos, así como una *mayor edad del primer ingreso* también alteró negativamente los resultados tanto en los directos como en los inversos. En este debemos tener en cuenta el retraso que existe en el diagnóstico del TB, principalmente en el caso del TB-II, ya que muchas veces es mal diagnosticado y los pacientes pasan mucho tiempo con tratamiento antidepresivo antes de ser clasificado correctamente, lo que puede tener un efecto negativo sobre el funcionamiento cognitivo.

En el apartado de Anexos hemos incluido las Tablas CXXIII, CXXIV y CXXV, donde se exponen las variables clínicas que hemos tenido en cuenta y su influencia, positiva y negativa, sobre el rendimiento en FE y memoria de trabajo.

## 5.4 Otras consideraciones

De acuerdo con Mur et al (2009) la remisión de síntomas ocurrida en la fase eutímica no es sinónimo de recuperación del funcionamiento psicosocial y ocupacional. De hecho consideran que el déficit en la velocidad de procesamiento, algo que precisamente hemos encontrado en los resultados nuestro estudio, es el principal factor que influye en la peor adaptación en el ámbito laboral. Los déficits cognitivos, el curso clínico y la persistencia de síntomas subsindrómicos pueden alterar el funcionamiento a nivel psicosocial, los déficits cognitivos y la cronicidad, afectando especialmente el funcionamiento ocupacional, pudiendo ser rasgos de la enfermedad asociados a un resultado funcional más pobre a largo plazo (Martino et al, 2008b). La calidad de vida parece constituir un indicador significativo e importante de los resultados, tratamientos y la recuperación en los pacientes con TB (Michalak et al, 2008).

Para Zubieta et al (2001) algunos de los déficits cognitivos de los pacientes bipolares, incluso en fases asintomáticas prolongadas en el tiempo, pueden relacionarse con un curso severo de la enfermedad o con un pobre funcionamiento social y ocupacional. Martin et al (2007b) asocian un menor rendimiento cognitivo a menos adherencia al tratamiento y limita la eficacia de las terapias de rehabilitación.

Altshuler et al (2007a) consideraron que la mala función ejecutiva puede estar asociada con el desempleo. Según ellos la etiología de esta relación puede ser la contribución en sentido negativo del número de hospitalizaciones y la medicación psicotrópica. Además este mismo grupo de investigadores también asociaron los déficits en FE y memoria verbal con el deterioro funcional, lo que sugiere que la incapacidad funcional puede restringirse a un subgrupo de pacientes bipolares con deterioro cognitivo (Altshuler et al, 2007b).

Martínez-Arán et al (2007) también encontraron diferencias significativas en cuanto a FE en función de la actividad laboral aunque utilizando el TMT. En otro estudio donde intentan identificar las variables asociadas con la categoría profesional entre personas con TB, Dickerson et al (2004) encontraron una correlación entre el funcionamiento cognitivo, la memoria auditiva, la severidad de los síntomas, las hospitalizaciones y la educación recibida en el ámbito familiar.

También se ha descrito que la presencia de síntomas inter-episodios, el, tratamiento con neurolépticos, la clase social baja y el bajo funcionamiento premórbido son factores asociados a la disfunción a nivel funcional (Zarate et al, 2000).

Para varios autores los déficits cognitivos presentes en el TB, incluso durante la eutimia, parecen estar asociados con un curso más grave de la enfermedad y un peor funcionamiento social y profesional. Debido al enorme gasto que esto supone en el entorno laboral, algunos investigadores consideran que sería importante crear alguna clase de iniciativas en el ámbito laboral para controlar la salud y controlar los costes de las consecuencias del TB en la población activa en este ámbito (Dean et al, 2004; Gardner et al, 2006; Laxman et al, 2008). Wang et al (2007) sugieren incluso la utilización de un programa

sistemático concreto para identificar la depresión en los trabajadores y promover un tratamiento eficaz, con el objetivo de mejorar significativamente los resultados clínicos, además de los resultados en el ámbito laboral.

Se cree que los estudios de función cerebral en el TB en el ámbito de la psiquiatría infantil establecen una plataforma de conocimiento y métodos que ofrecen la promesa para investigar sobre los biomarcadores de la enfermedad, así como la fisiopatología de la misma y la futura práctica diagnóstica y terapéutica (Pavuluri et al, 2008). Se ha visto que los déficits en la cognición social y la flexibilidad de respuesta en jóvenes con TB sugieren la continuidad con el TB adulto, lo que implica la necesidad de plantear futuros estudios para identificar los mecanismos neurales que conforman la base de estos problemas (McClure et al, 2005). Además, la dificultad para procesar la información encontrada en los descendientes de padres con TB apoya la hipótesis de la utilidad de la investigación como medida preventiva (Maziade et al, 2008). Asimismo, muchos de los déficits cognitivos observados en los pacientes adultos también están presentes antes del inicio del curso de la enfermedad (Joseph et al, 2008). El aprovechamiento de los avances en técnicas de neuroimagen ayuda a mejorar nuestro entendimiento sobre el desarrollo normal del cerebro, contribuyendo al buen entendimiento de los modelos de neurodesarrollo anormal en los trastornos psiquiátricos desde la niñez (Marsh et al, 2008).

Los estudios neurológicos son fundamentales a la hora de comprender el TB, tanto para entender las lesiones cerebrales como los problemas cognitivos (Meynard, 2008). Futuros estudios deberían analizar si la optimización del tratamiento farmacológico y psicoterapéutico podría reducir el daño cognitivo, y si los pacientes se beneficiarían de la rehabilitación neuropsicológica para reducir el impacto del daño en el funcionamiento global (Martínez- Arán et al, 2004b). Además de que esta rehabilitación serviría para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y el resultado funcional de los mismos, por lo puede ser interesante considerarla como un potencial objetivo terapéutico (Brissos et al, 2008a y 2008b; Glahn et al, 2007a; Goodwin et al, 2008; Burdick et al, 2007, Ferrier et al, 2002). Para algunos autores el déficit cognitivo en los pacientes

con TB se puede relacionar con un peor ajuste en la calidad de vida de éstos (Leal et al, 2007; Brissos et al, 2008a).

El estado cognitivo de los pacientes bipolares debería ser evaluado continuamente, independientemente de que exista conciencia de estos pacientes sobre sus déficits cognitivos (Glahn et al, 2007a). En un estudio cuyo objetivo era analizar la conciencia de enfermedad y las quejas cognitivas subjetivas de pacientes tanto con TB-I TB-II en fase eutímica se concluye la existencia de un déficit severo en dicha conciencia de sí mismo que podría constituir una distinción a nivel psicopatológico característica de los pacientes con TB tipo II (Pallanti et al, 1999).

La clarificación del perfil neuropsicológico es necesaria, aunque debe ser bien elaborada con estudios metodológicamente controlados y fiables a partir de los cuales puedan plantearse hipótesis tanto epistemológicas como de intervención (Jiménez-Benítez et al, 2003). Además, las investigaciones en grupos de riesgo pueden ayudar a clarificar el desarrollo y la causa del déficit cognitivo en el TB (Chowdhury et al, 2003). En un trabajo realizado por de la Higuera (2003) se ha estudiado el cambio en la memoria verbal, atención y FE en pacientes con algunos trastornos mentales severos aplicando subprogramas cognitivos de la Terapia Psicológica Integrada (IPT), diseñada para pacientes psicóticos (Roder et al, 1996). Los resultados indicaron que habían mejorado claramente en cuanto a memoria, presentaban mejora parcial en la atención y no presentaban diferencias en cuanto a la FE y la conciencia del déficit después de la intervención.

Los estudios sobre las relaciones entre neuroimagen y anormalidades a nivel neurocognitivo en el TB indican que se necesita más investigación adicional con el objetivo de identificar mejor a los individuos que puedan ser propensos a desarrollar un mayor daño cognitivo y los que podrían ser más sensibles a recibir algunos tratamientos específicos (Osugi y Cullum, 2005). Diversos autores proponen que tanto la evaluación de la función cognitiva como la neuroimagen en pacientes con TB en fase eutímica deberían ayudar a aclarar un perfil de déficits cognitivos y sus bases neurobiológicas subyacentes (Bharadwaj, 2006).

Además, evaluando los resultados funcionales y cognitivos se informará a los clínicos sobre las diferencias potenciales entre opciones terapéuticas, lo que hará más fácil la transmisión de esas diferencias tanto a los pacientes como a sus familiares (Martínez-Arán et al, 2008b).

Actualmente se tiene en cuenta el hecho de que los déficits en el funcionamiento neurocognitivo pueden tener una gran relevancia como indicadores de pronóstico funcional del paciente tanto como predictores de ajuste, como de competencia social y calidad de vida (Atre et al, 1998; Selva et al, 2000). Por ello, existen autores que recomiendan la evaluación neuropsicológica de los pacientes bipolares, aunque no manifiesten síntomas cognitivos, incluso en los pacientes eutímicos y, en caso necesario, es proponer un programa de rehabilitación temprano que limite su severidad (Colom y Panicali, 2006a). De acuerdo con los resultados que hemos encontrado en nuestro estudio, nosotros estamos de acuerdo con la necesidad de utilizar la rehabilitación neuropsicológica como una herramienta más en el tratamiento de los pacientes durante la fase eutímica, lo que consideramos que podría mejorar su calidad de vida y bienestar general. Para Ferrier et al (2002), el diagnóstico temprano y el tratamiento activo podrían reducir potencialmente la comorbilidad del daño cognitivo asociada con el TB.

### **5.5 Limitaciones del estudio y reflexiones sobre las mismas**

Una limitación importante a tener en cuenta es el hecho de que los pacientes que han colaborado en esta investigación están tomando algún tipo de medicación. Por cuestiones éticas este aspecto no se puede controlar eliminando los fármacos para la realización del estudio por lo que, aunque nuestro objetivo no es analizar los efectos a nivel cognitivo, hemos intentado recopilar los aspectos más importantes.

Se han realizado diversos estudios para analizar el efecto de la medicación, como es el caso de la investigación elaborada por Phillips et al (2008b) donde se comparan a través de pruebas de neuroimagen tanto funcional como

estructural los efectos significativos de la medicación. Los resultados hallados por este grupo indicaron que probablemente los pacientes que no son capaces de tolerar la retirada de la medicación tengan una manifestación de la enfermedad más grave y proporcionen más información para las investigaciones que estudian marcadores biológicos de la enfermedad y respuesta a los tratamientos.

Existen varias investigaciones sobre el efecto del litio. Algunos autores consideran que el litio posee propiedades neuroprotectoras, pero con frecuencia los pacientes que toman litio se quejan de dificultades en cuanto a la memoria (El-Badri et al, 2001). Por ello es necesario, hasta donde sea posible, optimizar las dosis de litio. Bartha et al (2002) llegan a la conclusión de que la intoxicación por litio puede ser asociada con detrimentos en variables conductuales y cognitivas, algunos de ellos persistentes, además puede causar un daño combinado, multifocal funcional de mecanismos neurales corticales y subcorticales en ambos hemisferios. Existen autores que afirman que tanto el litio como el valproato pueden ser asociados con el déficit en la memoria verbal inmediata, preservando otras funciones cognitivas. Los resultados encontrados indican la presencia de un déficit de memoria verbal, similar tanto con el litio como con el valproato, y sugieren que este déficit podría ser intrínseco al TB o que ambos fármacos pueden influir en la memoria verbal inmediata de manera similar (Senturk et al, 2007).

El tratamiento con antipsicóticos atípicos ha sido asociado con la mejora de varias medidas cognitivas en pacientes con esquizofrenia, y con TB, lo que hace mejorar la calidad de vida y el funcionamiento social (Macqueen et al, 2003; Sachs et al, 2007). No obstante, en otro estudio realizado por Jamrozinski et al (2008), con el objetivo de analizar el efecto de los fármacos antipsicóticos sobre las capacidades cognitivas, se ha encontrado que los pacientes no medicados con este tipo de fármacos no se diferenciaron considerablemente de los controles en ninguna medida neuropsicológica. Sin embargo, los pacientes tratados con fármacos antipsicóticos mostraron unos resultados significativamente más bajos en cuanto a fluidez semántica, aprendizaje verbal y memoria de reconocimiento, así como en lo referente a las FE relacionadas con las habilidades de planificación.

Holmes et al (2008) consideran que el suministro de estabilizadores del estado de ánimo en pacientes con TB puede contribuir a un peor resultado en tareas que requieren atención sostenida, especialmente en los pacientes con TB-II.

Los fármacos antidepresivos no se han asociado con una disfunción cognitiva (Cassano et al, 2002). Existen estudios que han analizado los efectos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, relacionándolos incluso con una mejora en el rendimiento de la memoria verbal (Harmer et al, 2002b). Blumberg et al (2002) señalan que la estructura prefrontal ventral y medial y las anormalidades de la amígdala pueden tener un papel importante en un subconjunto de síntomas el TB, por lo que podrían ser objetivos fundamentales para los tratamientos.

Diversos estudios han afirmado que los déficits cognitivos no pueden explicarse en su totalidad por los efectos de los psicofármacos, ya que perduran incluso después de controlar los efectos de los mismos (Harmer et al, 2002b; Martínez-Arán et al, 2004; Mur et al, 2006; Goswami et al, 2006; Stoddart et al 2007). Además, en muchas ocasiones se produce un feedback negativo, ya que el déficit a nivel cognitivo puede hacer que el paciente no quiera tomar su medicación para el TB o bien que tenga la sensación de que su tratamiento no funciona (Bozikas et al, 2007).

Rubinsztein y Sahakian (2002) consideran que los resultados más bajos en la pruebas neuropsicológicas pueden estar influidos por la respuesta a los tratamientos tanto farmacológicos como psicológicos. Los síntomas cognitivos podrían estar incluso entre los indicadores más sensibles de remisión incompleta.

En nuestro estudio los pacientes que han participado no se encontraban realizando tratamiento de psicoterapia, algo que según algunos autores puede tener repercusión en cuanto al rendimiento cognitivo. Se han realizado estudios en los que se encuentra que los pacientes que habían recibido terapia cognitiva en conjunto con tratamiento farmacológico reducían considerablemente los días de los episodios activos en comparación con los que recibían solamente medicación. Sin embargo, los resultados mostraron que la terapia cognitiva no

tenía ningún efecto significativo en la reducción de recaídas durante los siguientes dieciocho meses al episodio activo (Lam et al, 2005).

Algunos autores creen que además que a nivel individual, se debería añadir un tratamiento psicoterapéutico de tipo familiar en conjunto con la medicación con el fin de proteger a los pacientes frente a recaídas tempranas y aparición de sintomatología depresiva (Miklowitz et al, 2003; Keck et al, 2007; Miller et al, 2008). Esto es algo bastante importante si además tenemos en cuenta que se considera que el número de recaídas puede influir en el rendimiento a nivel cognitivo (Cavanagh et al, 2002; Clark et al, 2002). McIntyre et al (2006) indican que si existiera una terapia de mantenimiento ideal para los pacientes con TB no haría falta tantas intervenciones en fase aguda pero infelizmente el pronóstico a medio y largo plazo del TB permanece bastante decepcionante.

En la actualidad se cree que los tratamientos que acentúan la adhesión de medicación y el reconocimiento precoz de los síntomas tienen mejores efectos sobre la manía, mientras que los tratamientos que se centran en las estrategias cognitivas e interpersonales tienen efectos más notables sobre la depresión (Miklowitz, 2008).

Burdick et al (2007) consideran que además de los avances en cuanto a la investigación sobre nuevos fármacos y sus efectos a nivel cognitivo, la intervención psicosocial y/o cognitiva debería ser considerada como alternativas a medicaciones, aunque requieran un estudio sistemático adicional.

En nuestro estudio no hemos tenido en cuenta la autopercepción del paciente ni la calidad de vida percibida y su posible influencia sobre el rendimiento cognitivo. Glahn et al (2007a) consideran que como los déficits formales neuropsicológicos han sido documentados en los pacientes sintomáticos que no se quejan de dificultades cognitivas, es posible que el daño pueda estar más extendido de lo que la experiencia clínica sugiere. Aunque estos pacientes demuestran el daño cognitivo no son capaces de relatarlo con exactitud, lo que se puede relacionar con el propio prejuicio, los esfuerzos para ocultar los déficits, o con los síntomas afectivos subsindrómicos (Burdick et al, 2005). Además, Miaos et al (2006) consideran que los pacientes tienen un sentimiento



contradictorio en cuanto a la adhesión de medicación, ya que perciben que, independientemente de lo que hagan la enfermedad seguirá su propio curso (Miasso et al, 2008).

Según Martínez-Arán et al (2005) los pacientes bipolares que eran conscientes de sus déficits cognitivos eran más crónicos, habían presentado más episodios anteriores (especialmente de tipo mixto) y su enfermedad había comenzado a una edad más temprana comparada con los pacientes que no se quejaron de estos déficits. También presentaron un funcionamiento social y ocupacional más pobre, así como una peor ejecución a nivel neuropsicológico. Los pacientes con TB presentan un comportamiento inhibido y sobrealerta en relación con los demás y su ambiente, lo cual podría tener un impacto negativo sobre su nivel de funcionamiento social y su calidad de vida (de Almeida et al, 2008b). Se considera que en el caso del TB existen una o varias redes neuronales implicadas y esto puede impedir la conectividad de aquellas estructuras básicas que constituyen el “cerebro social” (córtex prefrontal, córtex motor suplementario, lóbulo temporal, córtex cingulado y sistema límbico, hipocampo y córtex visual asociativo) dificultando así la relación con el ambiente (Valdizán, 2008).

En un estudio transversal reciente realizado con pacientes atendidos de forma ambulatoria en la Comunidad de Madrid, se asocia la percepción subjetiva de la calidad de vida a la presencia de síntomas depresivos y la peor evolución durante el año previo (Montes et al, 2008). Para Kessing et al (1998) el deterioro cognitivo en pacientes ambulatorios con trastorno bipolar y unipolar parece estar asociado con el número de episodios afectivos.

Todavía es muy escasa la investigación longitudinal sobre el TB. Muchos autores consideran que son necesarios más estudios sobre pacientes bipolares de primer episodio e investigaciones de ese tipo para estudiar daños específicos de la enfermedad, la fisiopatología de la misma y marcadores genéticos de función neurocognitiva en el TB. (Dhingra et al, 1991; McGrath et al, 1997; Benabarre et al, 2001; Bearden et al, 2001).

Goswami et al (2006) consideran que, tanto la disfunción a nivel cognitivo como social que tienen lugar en el paciente eutímico, pueden representar déficits de rasgo.

En cuanto a los posibles problemas metodológicos de los estudios sobre alteraciones cognitivas en desórdenes bipolares se han descrito las siguientes limitaciones (Vieta et al, 2001):

1. Muestras pequeñas o heterogéneas.
2. No se especifica el estado clínico del paciente o los criterios de remisión establecidos.
3. Estudios transversales.
4. Heterogeneidad de diseños e instrumentos que dificulta la comparación de resultados entre estudios.
5. Resultados no significativos.

En nuestro estudio dichas limitaciones han sido solventadas, ya que nuestra muestra es amplia, la de pacientes consta de 145 personas con TB-I y TB-II y el grupo control está compuesto por 116 personas voluntarias sanas. El estado clínico de los pacientes está definido, además el estudio presenta unos criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, así como los instrumentos de evaluación. Además, los resultados que presentamos han sido contrastados con un análisis estadístico riguroso.

En muchos estudios se utilizan criterios diagnósticos que omiten síntomas claves como, por ejemplo, el curso de la enfermedad o los antecedentes familiares. La consideración de tales factores en la inclusión y criterios de exclusión en estudios básicos y clínicos (ansiedad, psicosis, impulsividad, elevación de la velocidad de procesamiento cognitivo y psicomotor), comparado con síntomas estrictos depresivos o maníacos pueden dar lugar a muestras más homogéneas para el estudio y aumentar los focos de hipótesis

experimentales (Bowden, 2008). En nuestro caso hemos contemplado las variables clínicas presentes en el momento del estudio, haciendo hincapié en su efecto sobre el rendimiento cognitivo.

Paradiso et al (1997) critican que se incluyan en los estudios a pacientes tanto con la enfermedad unipolar como con la bipolar, siendo para ellos un problema metodológico importante. En el presente estudio solamente hemos contado con pacientes con TB diagnosticado por criterios de DSM-IV y la comparación con controles sanos.

Aunque nosotros no hemos abordado ese tema, las alteraciones en el sueño constituyen otro posible factor que puede alterar algunas funciones cognitivas como, por ejemplo, la memoria (Cipolli et al, 1995). El sueño tiene gran importancia en todas las fases del TB, pues se sabe que la fase depresiva de enfermedad bipolar está marcada por alteraciones del sueño. El insomnio residual que puede existir en la fase eutímica, además de alterar el rendimiento cognitivo, podría representar una vulnerabilidad a la recaída afectiva en los pacientes más susceptibles (Plante y Winkelman, 2008).

## **6 CONCLUSIONES**

1. Los pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica presentan alteraciones en funciones ejecutivas, concretamente una peor planificación y resolución de problemas, y un menor rendimiento en la memoria de trabajo, medidos a través de la Torre de Hanoi y la Prueba de Dígitos del WAIS, respecto a un grupo control sano.
2. En nuestra muestra el porcentaje de pacientes que presentan esta disfunción cognitiva con significación clínica, es decir, cuyo resultado fue inferior al percentil 5 de las puntuaciones de los controles, fue del 41,9% en la planificación y resolución de problemas y del 36,3% en la velocidad de procesamiento para la TH, y del 22,9% para los dígitos directos y 22,2% para los inversos.
3. No encontramos diferencias significativas en el perfil neurocognitivo, a través de las pruebas utilizadas en el estudio, de los pacientes con TB-I con respecto a los pacientes con TB-II, a excepción de un mayor número de errores en la resolución de la TH en los TB-I.
4. Los antecedentes de sintomatología psicótica no influyeron en el rendimiento de los pacientes en ambas pruebas cuando se compararon con los pacientes que no los tuvieron.
5. Un menor nivel educativo, así como un coeficiente intelectual premórbido más bajo, han contribuido a una peor ejecución tanto en la planificación y resolución de problemas como en la memoria de trabajo. Esto se observó tanto en el grupo de sujetos control como en el grupo de pacientes con TB, independientemente del subtipo o de la presencia/ausencia de antecedentes de sintomatología psicótica.
6. La actividad laboral influye en el rendimiento en la ejecución de ambas pruebas, aunque de forma más acusada en la planificación y resolución de problemas. Los pacientes inactivos a nivel laboral las realizan peor que los controles.

7. La edad se mostró como un factor importante en la ejecución de la TH y de la de dígitos, tanto en controles como en pacientes. A mayor edad peor rendimiento.
8. El consumo de tabaco favoreció la realización de las pruebas neurocognitivas aplicadas a los pacientes con TB. Sin embargo, no influyó en los sujetos control. Este resultado está a favor del déficit colinérgico descrito en esta patología.
9. Los años de evolución de la enfermedad es la variable clínica con más influencia en la realización de estas pruebas, especialmente en los pacientes con TB-I. A más años de evolución peor rendimiento en la planificación y resolución de problemas sin que éste alcanzara significación en la memoria de trabajo.
10. El resto de las variables clínicas no parecen influir significativamente de manera consistente en el rendimiento de estas pruebas.

## **7 BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Abou JR, Schmael C, Cichon S, Rietschel M, Schumacher J, Nothen MM. The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull* 2006 Oct;32(4):599-608.
- 2) Adida M, Clark L, Pomietto P, Kaladjian A, Besnier N, Azorin J-M, Jeanningros R, Goodwin GM. Lack of insight may predict impaired decision making in manic patients. *Bipolar Disorders*. Volume 10 Issue 7, Pages 829 – 837.
- 3) Adler CM, DelBello MP, Strakowski, SM. Brain Network Dysfunction in Bipolar Disorder. *CNS Spectr*. 2006 Apr;11(4):312-20; quiz 323-4.
- 4) Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Wilke M, Weiss KL, Pan H, Strakowski SM. Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disorders*. 2004a Jun;6(3):197-203.
- 5) Adler CM, Holland SK, Schmithorst V, Tuchfarber MJ, Strakowski SM. Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disord* 2004b; 6(6): 540-9.
- 6) Agüera LF, Martín M, Cervilla JA. Neuropsicología. *Psiquiatría geriátrica*. Masson. 2006; 111-124.
- 7) Albus M, Hubmann W, Wahlheim C, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 1996 Aug;94(2):87-93.
- 8) Ali, S.O., Denicoff, KD. Altschuler, LL, Hauser P, Li X, Conrad AJ, Mirsky AF, Smith-Jackson EE, Post RM. A preliminary study of the relation of neuropsychological performance to neuroanatomic structures in bipolar disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000; 13; 20-28.
- 9) Altschuler LL. Bipolar disorder: are repeated epi-sodes associated with neuroanatomic and cog-nitive changes? *Biol Psychiatry* 1993; 33: 563-565.
- 10) Altschuler L, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, Wilkins J, Gerner R, Mintz J. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2000, 48, 147-162.
- 11) Altschuler L, Bookheimer S, Proenza MA, Townsend J, Sabb F, Firestine A, Bartzokis G, Mintz J, Mazziotta J, Cohen MS. Increased amygdala activation during mania: a functional magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry*. 2005 Jun; 162(6):1211-3.
- 12) Altschuler L, Tekell J, Biswas K, Kilbourne AM, Evans D, Tang D, et al. Executive function and employment status among veterans with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 2007a, Nov;58(11):1441-7.



- 13) Altshuler LL, Bearden CE, Green MF, van GW, Mintz J. A relationship between neurocognitive impairment and functional impairment in bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res* 2007b, Sep 12.
- 14) Anderson, J.R., and Douglas, S. Tower of Hanoi: evidence for the cost of goal retrieval. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 2002, 27(6).
- 15) Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Eerola M, Partonen T, Lonnqvist J. Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychol Med* 2007a May;37(5):679-87.
- 16) Antila M, Tuulio-Henriksson A, Kieseppä T, Soronen P, Palo OM, Paunio T, Haukka J, Partonen T, Lonnqvist J. Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007b Sep 5;144B(6):802-8.
- 17) Ardila A, Ostrosky-Solis F, Roselli M, Gómez C. Age-related cognitive decline during normal aging: The complex effect of education. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 495-513.
- 18) Arts B, Jabben N, Krabbendam L, van Os J. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychol Med*. 2008 Jun;38(6):771-85.
- 19) Askland K. Toward a biaxial model of "bipolar" affective disorders: further exploration of genetic, molecular and cellular substrates. *J Affect Disord* 2006 Aug;94(1-3):35-66.
- 20) Atre Vaidya N, Taylor M, Seidenberg M, Reed R, Perrine A, Glick O. Cognitive deficits, psychopathology, and psychodisorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1998; 11(3):120-6.
- 21) Aylward EH, Roberts-Twillie JV, Barta PE., Kumar AJ, Harris GJ, Geer M, Peyser CE, Pearlson GD. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:687-693.
- 22) Ayuso-Gutierrez JL, Almoguera MI, Garcia-Camba E, del Olmo Frias J, Cabranes JA. The dexamethasone suppression test in delusional depression. Further findings. *J Affect Disord*. 1985 Mar-Apr;8(2):147-51.
- 23) Baddeley AD, Hitch G (1974). Working memory. In G.H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (Vol. 8, pp. 47--89). New York: Academic Press.
- 24) Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7(4):405-11.
- 25) Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RSJ, Robbins TW. Neural systems engaged by planning: a PET study of the Tower of London task. *Neuropsychologia*. Volume 34, Issue 6, June 1996, Pages 515-526.

- 26) Balanzá-Martínez V, Rubio C, Selva-Vera G, Martínez-Arán A, Sánchez-Moreno J, Salazar-Fraile J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(8):1426-38.
- 27) Bartha L, Marksteiner J, Bauer G, Benke T. Persistent cognitive deficits associated with lithium intoxication: a neuropsychological case description. *Cortex.* 2002 Dec;38(5):743-52.
- 28) Baumann B, Danos P, Krell D, Diekmann S, Leschinger A, Stauch R, Wurthmann C, Bernstein H-G, Bogerts B. Reduced Volume of Limbic System–Affiliated Basal Ganglia in Mood Disorders: Preliminary Data From a Postmortem Study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11:71-78, February 1999.
- 29) Bazin N, Perruchet P, De Bonis M, Féline A. The dissociation of explicit and implicit memory in depressed patients. *Psychol Med.* 1994 Feb;24(1):239-45.
- 30) Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD. The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disorders.* 2001; 3: 106-150.
- 31) Bearden CE, Glahn DC, Caetano S, Olvera RL, Fonseca M, Najt P, Hunter K, Pliszka SR, Soares JC. Evidence for disruption in prefrontal cortical functions in juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2007 Jun;9 Suppl 1:145-59.
- 32) Becoña E, Lorenzo MC. Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno bipolar. *Psicothema* 2001. Vol. 13, nº 3, pp. 511-522.
- 33) Benabarre A, Vieta E, Martín F, Lomena F. Functional neuroimaging in patients with rapid cycling bipolar depression. *Rev Esp Med Nucl.* 2001 Aug;20(5):386-90.
- 34) Benabarre A, Vieta E, Martínez-Arán A, Corbella B, Colom F, Reinares M. La neuroimagen funcional de las emociones y el trastorno bipolar. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 2000;28(4).
- 35) Benazzi F. Impulsivity en bipolar-II disorder: Trait, state, or both? *European Psychiatry.* Volume 22, Issue 7, October 2007, Pages 472-478.
- 36) Benke T, Kurzthaler I, Schmidauer Ch, Moncayo R, Donnemiller E. Mania caused by a diencephalic lesion. *Neuropsychologia.* 2002;40(3):245-52.
- 37) Berk M, Dodd S. Bipolar II disorder: a review. *Bipolar Disord.* 2005 Feb;7(1):11-21.
- 38) Berner P. Conceptualization of vulnerability models for schizophrenia: historical aspects. *Am J Med Genet* 2002 Dec 8;114(8):938-42.
- 39) Berrettini W. Progress and pitfalls: bipolar molecular linkage studies. *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):287-97.
- 40) Berrettini WH. Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000 Feb 1;47(3):245-51.

- 41) Beyer JL, Krishnan KR. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord* 2002; 4: 89-104.
- 42) Bharadwaj J. Cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2006) 189: 468-469.
- 43) Bhatnagar M, Palmer R. A 61-year-old with bipolar disorder and cognitive impairment: Dementia or polypharmacy? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Volume 75. Number 4. April 2008.
- 44) Biederman J, Mick F, Faraone SV, Van Patten S, Burbach M, Wozniak J. A prospective follow-up study of pediatric bipolar disorder in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal Affective Disorder* 82 Suppl 1:S17-23, 2004.
- 45) Blumberg HP, Charney DS, Krystal JH. Frontotemporal neural systems in bipolar disorder. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002 Oct;7(4):243-54.
- 46) Blumberg HP, Kaufman J, Martin A, Whiteman R, Zhang JH, Gore JC, Charney, DS, Krystal JH, Peterson, BS. Amygdala and Hippocampal Volumes in Adolescents and Adults With Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:1201-1208.
- 47) Blumberg HP, Stern E, Ricketts S, Martinez D, de Asis J, White T, Epstein J, Isenberg N, McBride PA, Kemperman I, Emmerich S, Dhawan V, Eidelberg D, Kocsis JH, Silbersweig DA. Rostral and orbital prefrontal cortex dysfunction in the manic state of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999 Dec;156(12):1986-8.
- 48) Blumberg HP, Fredericks C, Wang F, Kalmar JH, Spencer L, Papademetris X, Pittman B, Martin A, Peterson BS, Fullbright RK, Krystal JH: Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7:570–576.
- 49) Boghi A, Rasetti R, Avidano F, Manzone C, Orsi L, D'Agata F, Caroppo P, Bergui M, Rocca P, Pulvirenti L, Bradac GB, Bogetto F, Mutani R, Mortara P. The effect of gender on planning: An fMRI study using the Tower of London task. *Neuroimage* 15, 2006; 33(3), 999-1010.
- 50) Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Gonul AS, Eryavuz A, Ogut M, Alkan M. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord*. 2007 Aug;9(5):468-77.
- 51) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*. 2008a Aug 4.
- 52) Bora E, Vahip S, Akdeniz F. The role and importance of cognitive symptoms in bipolar disorder]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2008b Spring;19(1):81-93.

- 53) Bora E, Vahip S, Akdeniz F, Ilerisoy H, Aldemir E, Alkan M. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2008c. Dec 15;161(3):318-24.
- 54) Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord.* 2009 Feb;113(1-2):1-20.
- 55) Borkowska A, Rybakowski JK. Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disord.* 2001 Apr;3(2):88-94.
- 56) Botteron KN, Figiel GS, Wetzel MW, Hudziak J, Van Eedewegh M. MRI abnormalities in adolescent bipolar affective disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psych.* 1992; 31(2), 258-261.
- 57) Bowden CL. Bipolar disorder and work loss. *Am J Manag Care.* 2005;11:S91-S94.
- 58) Bowden CL. Bipolar pathophysiology and development of improved treatments. *Brain Res.* 2008 Oct 15;1235:92-7.
- 59) Bozikas VP, Kosmidis MH, Tonia T, Andreou C, Focas K, Karavatos A. Impaired Perception of Affective Prosody in Remitted Patients With Bipolar Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:436-440, November 2007.
- 60) Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2002 Nov;27(5):792-9.
- 61) Brambilla P, Soloff P, Sala M, Nicoletti M, Keshavan M, Soares J. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research.* Vol.37, Issue 4, July-August 2003, Pages 287-295.
- 62) Brambilla P, Nicoletti M, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, Keshavan MS, Soares JC. Corpus callosum signal intensity in patients with bipolar and unipolar disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Feb;75(2):221-5.
- 63) Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC: Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:443–467.
- 64) Brambilla P, Hatch JP, Soares JC. Limbic Changes Identified by Imaging in Bipolar Patients. *Curr Psychiatry Rep.* 2008 Dec;10(6):505-509.
- 65) Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, Ratzoni G, Harari H, Kron S, Levkovitz Y. Cognitive Profile During Remission: Euthymic Bipolar Disorder Patients Compared to Schizophrenia Patients. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses.* Volume 1, Number 3 October 2007, 243-254.

- 66) Brissos S, Videira Dias V, Kapezinski F. Cognitive Performance and Quality of life in Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry* 2008a;53(8): 517-524.
- 67) Brissos S, Dias VV, Carita AI, Martinez-Arán A. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Res.* 2008 Jul 15;160(1):55-62.
- 68) Brooks, J.O., Wang, P.W., Strong, C., Sachs, N., Hoblyn, J.C., Fenn, R., Ketter, T.A. Preliminary evidence of differential relations between prefrontal cortex metabolism and sustained attention in depressed adults with bipolar disorder and healthy controls. *Bipolar Disorders.* 2006 Jun; 8(3):248-254.
- 69) Brotman MA, Guyer AE, Lawson ES, Horsey SE, Rich BA, Dickstein DP, et al. Facial emotion labeling deficits in children and adolescents at risk for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2008 Mar;165(3):385-9.
- 70) Bruno SD, Papadopoulou K, Cercignani M, Cipolotti L, Ron MA. Structural brain correlates of IQ changes in bipolar disorder. *Psychol Med.* 2006 May;36(5):609-18.
- 71) Bruno S, Cercignani M, Ron MA. White matter abnormalities in bipolar disorder: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord.* 2008 Jun;10(4):460-8.
- 72) Bull R, Espy KA, Senn TE. (2004). A comparison of performance on the Towers of London and Hanoi in young children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 45 (4), 743-754.
- 73) Burdick KE, Endick CJ, Goldberg JF. Assessing cognitive deficits in bipolar disorder: Are self-reports valid? Volume 136, Issue 1, Pages 43-50 (15 July 2005).
- 74) Burdick KE, Goldberg JF, Harrow M, Faull RN, Malhotra AK. Neurocognition as a stable endophenotype in bipolar disorder and schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006 Apr;194(4):255-60.
- 75) Burdick KE, Braga RJ, Goldberg JF, Malhotra AK. Cognitive dysfunction in bipolar disorder: future place of pharmacotherapy. *CNS drugs.* 2007-; vol 21: pp 971-81.
- 76) Cabranes JA, Almoguera I, Ayuso JL, García-Camba E, Prensa, A. Basal hypersecretion of cortisol in relation to abnormal DST response in depression. *Prog. Neuro. Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1986; 10: 729-737.
- 77) Cahill CM, Green MJ, Jairam R, Malhi GS. Do cognitive deficits in juvenile bipolar disorder persist into adulthood? *The Journal of nervous and mental disease*, Vol. 195, No. 11. (November 2007), pp. 891-896.
- 78) Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 449-456.

- 79) Carlin D, Bonerba J, Phipps M, Alexander G, Shapiro M, Grafman J. Planning impairments in frontal lobe dementia and frontal lobe lesion patients. *Neuropsychologia* 2000; 38: 655-665.
- 80) Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2003; 37(4): 297-303.
- 81) Carter CJ. eIF2B and oligodendrocyte survival: where nature and nurture meet in bipolar disorder and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2007 Nov;33(6):1343-53.
- 82) Cassano G, Puca F, Scapicchio P, Trabucchi M. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63: 396-402
- 83) Cassano GB, Mula M, Rucci P, Miniati M, Frank E, Kupfer DJ, Oppo A, Calugi S, Maggi L, Gibbons R, Fagiolini A. The structure of lifetime manic-hypomanic spectrum. *J Affect Disord*. 2008 Jun 7
- 84) Cassidy F, McEvoy JP, Yang YK, Wilson WH. Smoking and psychosis in patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry* 2002 Jan;43(1):63-4.
- 85) Castañeda M, Tirado E. Deficiencias mnésicas, ejecutivas y atencionales como endofenotipos neurocognitivos en el trastorno bipolar: una revisión. *Salud Mental* 2008;31:145-150.
- 86) Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002 Apr;180:320-6.
- 87) Cecil KM, DelBello MP, Morey R, Strakowski SM. Frontal lobe differences in bipolar disorder as determined by proton MR spectroscopy. *Bipolar Disord*. 2002 Dec;4(6):357-65.
- 88) Cerullo MA, Strakowski SM. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2007; 2: 29.
- 89) Cervantes P, Gelber S, Kin F, Nair VNP, Schwartz G. Circadian secretion of cortisol in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2001 November; 26(5): 411–416.
- 90) Cheesman A, Barker R, Lewis S, Robbins T, Owen A, Brooks D. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 September; 76(9): 1204–1210.
- 91) Chiaroni P, Hantouche EG, Gouvernet J, Azorin JM, Akiskal HS. The cyclothymic temperament in healthy controls and familially at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *J Affect Disord* 2005 Mar;85(1-2):135-45.
- 92) Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Michelon L, Sham P, Vallada H, et al. Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and

- bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2005 Aug;10(8):771-81.
- 93) Chowdhury R, Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *Current Opinion in Psychiatry:Volume 16(1)January 2003*pp 7-12.
- 94) Christensen MV, Kyvik KO, Kessing LV. Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder. *Psychol Med.* 2006 Aug;36(8):1119-29.
- 95) Christodoulou T, Hadjulis M, Jogia J, Gilbert SM, Fraongou S, Burgess PW. Cognitive vulnerability indicator in bipolar disorder and schizophrenia. *Annals of General Psychiatry* 2008, 7 (Supl 1): S271.
- 96) Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G.B., Frangou, S. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European psychiatry.* 2006, vol. 21, no4, pp. 270-273.
- 97) Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 2008 Jan;13(1):36-64.
- 98) Cipolli C. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep, dreams and memory:an overview. *J Sleep Res* 1995; 4: 2-9.
- 99) Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. A neuropsychological investigation of prefrontal cortex involvement in acute mania. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct;158(10):1605-11.
- 100) Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2002 Apr;180:313-9.
- 101) Clark L, Kempton MJ, Scarna A, Grasby PM, Goodwin GM. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2005a Jan 15;57(2):183-7.
- 102) Clark, L., Sarna, A., Goodwin, G.M. Impairment of Executive Function But Not Memory in First-Degree Relatives of Patients With Bipolar I Disorder and in Euthymic Patients With Unipolar Depression. *American Journal of Psychiatry.* 2005b Oct;162(10):1980-1982.
- 103) Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(2):153-63.
- 104) Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, Nasrallah HA. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biological Psychiatry.* Volume 27, Issue 11, Pages 1188-1196.
- 105) Colom F, Panicali F. Deterioro cognoscitivo en los trastornos bipolares. *Avances en Psiquiatría Biológica.* Vol. 7. 2006a.

- 106) Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2006b, Jul; 93 (1-3):13 -7.
- 107) Corvin A, O'Mahony E, O'Regan M, Comerford C, O'Connell R, Craddock N, et al. Cigarette smoking and psychotic symptoms in bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry* 2001 Jul;179:35-8.
- 108) Cotter D, Mackay D, Landau S, Kerwin R, Everall I. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 2001, 58, 545–553.
- 109) Crespo Blanco, JM. Revisiones y actuaciones en psiquiatría: Trastorno bipolar. *Medicine*. 2003. Volumen 08 - Número 105 p. 5645 – 5653.
- 110) Curtis VA, Dixon TA, Morris RG, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SC, Sharma T, Murray RM, McGuire PK. Differential frontal activation in schizophrenia and bipolar illness during verbal fluency. *J Affect Disord.* 2001 Oct;66(2-3):111-21.
- 111) Daban C, Martínez-Arán A, Torrenta C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of Cognitive Deficits in Bipolar Disorder versus Schizophrenia. *Psychother Psychosom* 2006;75:72-84.
- 112) Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ. The role of the striatum and hippocampus in planning. A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain*, Vol. 124, No. 5, 1020-1032, May 2001.
- 113) Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL. Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord.* 2003 Feb;5(1):58-61.
- 114) Dazzan P, Lloyd T, Morgan KD, Zanelli J, Morgan C, Orr K, Hutchinson G, Fearon P, Allin M, Rifkin L, McGuire PK, Doody GA, Holloway J, Leff J, Harrison G, Jones PB, Murray RM. Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2008) 193: 197-202.
- 115) de Almeida Rocca CC, de Macedo-Soares MB, Gorenstein C, Tamada RS, Isler CK, Dias RS, de Almeida KM, Schwartzmann AM, Amaral JA, Lafer B. Verbal fluency dysfunction in euthymic bipolar patients: a controlled study. *J Affect Disord.* 2008a Apr;107(1-3):187-92.
- 116) de Almeida Rocca CC, de Macedo-Soares MB, Gorenstein C, Tamada RS, Isler CK, Dias RS, Schwartzmann AM, Lafer B. Social dysfunction in bipolar disorder: pilot study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008b Aug;42(8):686-92.
- 117) de la Higuera J. Rehabilitation of cognitive function in patients with severe mental disorder: a pilot study using the cognitive modules of the ipt program. *Psychology in Spain*, 2003, Vol. 7. No 1, 77-85.



- 118) de Jonge R, de Jong. PE. Working Memory, intelligence and reading ability in children. *Personality and individual differences*, 1996, 21 (6), 1007-1020.
- 119) De Luca, V, Wong AH, Muller DJ, Wong GW, Tyndale RF, Kennedy JL. Evidence of association between smoking and alpha7 nicotinic receptor subunit gene in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 2004 Aug;29(8):1522-6.
- 120) De Parville H. "Recreations mathematiques: La tour d'Hanoi et la question du Tonkin", *La Nature*, pp 285-286, part I, Paris, 1884.
- 121) Dean BB, Gerner D, Gerner RH. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and healthcare costs and utilization in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(2):139-54.
- 122) Depp CA, Lindamer LA, Folsom DP, Gilmer T, Hough RL, Garcia P, Jeste DV. Differences in Clinical Features and Mental Health Service Use in Bipolar Disorder Across the Lifespan. *Am J Geriatr Psychiatry* 13:290-298, April 2005.
- 123) Depp CA, Moore DJ, Patterson TL, Lebowitz BD, Jeste DV. Psychosocial interventions and medication adherence in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(2):239-50.
- 124) Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ. G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2006 Jul 15;60(2):106-14.
- 125) Dias VV, Brissos S, Carita AI. Clinical and neurocognitive correlates of insight in patients with bipolar I disorder in remission. : *Acta Psychiatr Scand.* 2008a Jan;117(1):28-34.
- 126) Dias VV, Brissos S, Frey BN, Kapczinski F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008b Sep;110(1-2):75-83.
- 127) Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings CR, Origoni AE, Cole S, Yolken RH. Association Between Cognitive Functioning and Employment Status of Persons With Bipolar Disorder. *Psychiatr Serv* 55:54-58, January 2004.
- 128) Dinn WM, Aycicegi A, Harris CL. Cigarette smoking in a student sample: neurocognitive and clinical correlates. *Addict Behav* 2004 Jan;29(1):107-26.
- 129) Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 581- 583.
- 130) Dittmann S, Seemüller F, Grunze HC, Schwarz MJ, Zach J, Fast K, Born C, Dargel S, Engel RR, Bernhard B, Möller HJ, Riedel M, Severus WE. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry.* 2008a Jun;69(6):899-906.

- 131) Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Severus WE, Langosch J, Engel RR, Möller H-J, Grunze HC. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disorders*. 2008b Dic;10(8):877-887.
- 132) Dodds, F. Trastorno afectivo bipolar. Consideraciones para el trabajo en atención primaria de salud. Cuadernos de psiquiatría comunitaria y salud mental para la atención primaria de salud. Universidad de Santiago de Chile. Servicio de salud metropolitano. Complejo asistencial Barros Luco. Santiago de Chile. 2003.
- 133) dos Santos A, da Silva JA, Almeida J, Corrêa BB, Gago J, Xavier M. Bipolar disorder, homocysteine and white matter hyperintensities. *Bipolar Disord*. 2008 Sep;10(6):748-9.
- 134) Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Henin A, Seidman LJ, Petty C, Fried R, Gross LM, Faraone SV, Biederman J. Neurocognitive impairment in unaffected siblings of youth with bipolar disorder. *Psychol Med*. 2008 Dec 11:1-11.
- 135) DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth edition. Text revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, 1994.
- 136) Eisner LR, Johnson SL, Carver CS. Cognitive responses to failure and success relate uniquely to bipolar depression versus mania. *J Abnorm Psychol*. 2008 Feb;117(1):154-63.
- 137) El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB, Marsh VR, Fernier IN. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*, 2001; 3(2): 79-87.
- 138) El-Badri SM, Cousins DA, Parker S, Ashton HC, McAllister VL, Ferrier N, Moore PB. Magnetic resonance imaging abnormalities in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*. 2006 JUL;189.
- 139) Elliott, R., Sahakian, B. J., McKay, A. P., et al (1996) Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, 26, 975 -989.
- 140) Elliott R, Frith CD, Dolan RJ. Differential neural response to positive and negative feedback in planning and guessing tasks. *Neuropsychologia*. Volume 35, Issue 10, October 1997, Pages 1395-1404
- 141) Emilien G, Septien L, Brisard C, Corruble E, Bourin M. Bipolar disorder: how far are we from a rigorous definition and effective management? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 Jun 30;31(5):975-96.
- 142) Engle RW, Tuholski SW, Laughlin JE, Conway AR. Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *J Exp Psychol Gen*. 1999 Sep;128(3):309-31.

- 143) Ernsta L, Goldberg JF. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2004 Oct;82(1):21-27.
- 144) Estévez-González A, García-Sánchez C, Barraquer-Bordas L. Los lóbulos frontales: el cerebro ejecutivo. *Rev Neurol* 2000; 31: 566-77.
- 145) Even C, Richard H, Thuile J, Friedman S. Characteristics of voluntary participants versus nonparticipants in a psychoeducation program for euthymic patients with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis.* 2007 Mar;195(3):262-5.
- 146) Fasmer OB, Akiskal HS, Hugdahl K, Oedegaard KJ. Non-right-handedness is associated with migraine and soft bipolarity in patients with mood disorders. *J Affect Disord.* 2008 Jun;108(3):217-24. Epub 2007 Dec 21.
- 147) Fava GA. Subclinical symptoms in mood disorders: pathophysiological and therapeutic implications. *Psychol Med* 1999; 29: 47-61.
- 148) Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* 175: 246-251 (1999).
- 149) Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *The British Journal of Psychiatry* (2002) 180: 293-295.
- 150) Ferrier, I.N., Chowdhury, R., Thompson, J.M., Young, A.H. Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report. *Bipolar Disorders.* 2004 Ago;6(4):319-322.
- 151) Fincham JM, Carter CS, van Veen V, Stenger VA, Anderson JR. Neural mechanism of planning: a computational analysis using event-related fMRI. *PNAS*; 2002; 99: 3346-3351.
- 152) Fleck DE, Shear PK, Madore M, Strakowski SM. Wisconsin Card Sorting Test performance in bipolar disorder: effects of mood state and early course. *Bipolar Disord.* 2008 Jun;10(4):539-45.
- 153) Forty L, Smith D, Jones L, Jones I, Caesar S, Cooper C, Fraser C, Gordon-Smith K, Hyde S, Farmer A, McGuffin P, Craddock N. Clinical differences between bipolar and unipolar depression. *British Journal of Psychiatry* 2008; 192: 388-389.1.
- 154) Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T, Fresno D, Giannakopoulos P, Kaprinis GS. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry.* 2007; 6: 27.
- 155) Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, Rihmer Z. Psychotherapeutic intervention and suicide risk reduction in bipolar disorder: A review of the evidence. *J Affect Disord.* 2008 Aug 1.

- 156) Frangou S, Dakhil N, Landau S, Kumari V. Fronto-temporal function may distinguish bipolar disorder from schizophrenia. *Bipolar Disorders*. 2006 Feb; 8(1). *European Psychiatry*. 2006; 21(4):270-273.
- 157) Frangou S, Kingtona J, Raymonta V, Shergilla SS. Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: A functional magnetic resonance imaging study. *European Psychiatry*. 2008 Jun;23(4):300-308.
- 158) Frantom LV, Allen DN, Cross CL. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008 May;10(3):387-99.
- 159) Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, et al. White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007 Dec;9(8):799-809.
- 160) Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res* 2001; 39: 147–65.
- 161) Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses, and sequencing of the promoter. *Am J Med Genet* 1999 Aug 20;88(4):398-406.
- 162) Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *Journal of Neurocytology*, 2002, 31 (3-5), 373-385.
- 163) Gagnè RM, Smith EC A study if the effects of verbalization on problem solving *Journal of experimental psychology*, 1962, 63, 12-18.
- 164) Gallagher P, Smith MS, Watson S, Young AH, Ferrier IN, Gray JM. Fractionation of spatial memory impairments in bipolar depression and relationship with HPA axis function. *Supplement to Journal of Psychopharmacology*. Vol. 22. Number 5. 2008.
- 165) García-Molina A, Enseñat-Cantalops A, Tirapu-Ustárroz J, Roig-Rovira T. Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Revista de Neurología*. 2009 ABR;48(8):435-440.
- 166) Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bascaran MT, Martínez A S, Benabarre A, Sierra P, Torres P, Montes JM, Bousoño M, Bobes J; on behalf of the General Health Status in Bipolar Disorder Collaborative Group. Cardiovascular risk in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008 Oct 25.
- 167) Gardner HH, Kleinman NL, Brook RA, Rajagopalan K, Brizee TJ, Smeeding JE. The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. *J Clin Psychiatry*. 2006 Aug;67(8):1209-18.

- 168) Gerton BK, Brown TT, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Holt JL, Olsen RK, Berman KF. Shared and distinct neurophysiological components of the digits forward and backward tasks as revealed by functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2004; 42: 1781-1787.
- 169) Gildengers AG, Butters MA, Chisholm D, Rogers JC, Holm MB, Bhalla RK, Seligman K, Dew MA, Reynolds III CF, Kupfer CJ, Mulsant BH. Cognitive Functioning and Instrumental Activities of Daily Living in Late-Life Bipolar Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 15:174-179, February 2007.
- 170) Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, Kupfer DJ, Reynolds CF. Cognitive Functioning in Late-Life Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 161:736-738, April 2004.
- 171) Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2007 Jan 1;165(1):1-13.
- 172) Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Re-lapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1.635-1.640.
- 173) Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E, Maples N, Velligan DI, Soares JC. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord.* 2006 Apr;8(2):117-23.
- 174) Glahn DC, Velligan DI. Cognitive Impairment in Patients With Bipolar Disorder: Effect on Psychosocial Functioning. *Psychiatric Times*. Vol. 24. 2007a. No. 6.
- 175) Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, Soares JC, Velligan DI. The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007b Oct 15;62(8):910-6.
- 176) Goldberg JF, Harrow M. Subjective life satisfaction and objective functional outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a longitudinal analysis. *J Affect Disord.* 2005 Dec;89(1-3):79-89.
- 177) Goldberg TE, Saint-Cyr JA, Weinberger DR. Assessment of procedural learning and problem solving in schizophrenic patients by tower of hanoi type tasks. *J Neuropsychiatric Clin Neurosci* 1990; 2:165-173.
- 178) Goldberg JF, Gerstein RK, Wenzel SJ, Welker TM, Beck AT. Dysfunctional attitudes and cognitive schemas in bipolar manic and unipolar depressed outpatients: implications for cognitively based psychotherapeutics. *J Nerv Ment Dis.* 2008 Mar;196(3):207-10.
- 179) Goldberg JF, Garno JL. Age at onset of bipolar disorder and risk for comorbid borderline personality disorder. *Bipolar disorders*. 2009 MAR;11(2):205-208.

- 180) Goodwin GM, Martinez-Aran A, Glahn DC, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar disorder: Neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;18(11):787-93. Epub 2008 Aug 24.
- 181) Goswami U, Sharma A, Khastigir U, Ferrier IN, Young AH, Gallagher P, Thompson JM, Moore PB. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2006) 188: 366-373.
- 182) Gotlib IH, Traill SK, Montoya RL, Joormann J, Chang K. Attention and memory biases in the offspring of parents with bipolar disorder: indications from a pilot study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005 Jan;46(1):84-93.
- 183) Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967 Jul;58(1):199-205.
- 184) Gourovitch M, Toney E, Gold J, Randolph C, Weinberger D, Goldberg TE. Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder. *J Neuropsych Clin Neurosc*, 1999,3(1), 18-22.
- 185) Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl. 9): 3-8.
- 186) Gruber SA, Rosso IM, Yurgelun-Todd D. Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients. *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):253-60.
- 187) Gunning-Dixon FM, Murphy CF, Alexopoulos JS, Majcher-Tascio MS, Young RC. Executive Dysfunction in Elderly Bipolar Manic Patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 16:506-512, June 2008.
- 188) Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008 Jul;10(5):625-34.
- 189) Hajek T, Carrey N, Alda M. Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005 Oct;7(5):393-403.
- 190) Hajek T, Kopecek M, Kozeny J, Gunde E, Alda M, Höschl C. Amygdala volumes in mood disorders — Meta-analysis of magnetic resonance volumetry studies. *Journal of Affective Disorders*. *J Affect Disord*. 2008 Nov 17.
- 191) Haldane M, Cunningham G, Androustos C, Frangou S. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 22, No. 2, 138-143 (2008).
- 192) Hall MH, Rijdsdijk F, Kalidindi S, Schulze K, Kravariti E, Kane F, et al. Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychol Med* 2007 May;37(5):667-78.

- 193) Hallam KT, Olver JS, Chambers V, Begg DP, McGrath C, Norman TR. The heritability of melatonin secretion and sensitivity to bright nocturnal light in twins. *Psychoneuroendocrinology* 2006 Aug;31(7):867-75.
- 194) Harmer CJ, Clark L, Grayson L, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*. 2002a;40(9):1586-90.
- 195) Harmer C, Bhagwagar Z, Cowen P, Goodwin G. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002b; 163: 106-110
- 196) Harmon-Jones E, Abramson LY, Sigelman J, Bohlig A, Hogan ME, Harmon-Jones C. Proneness to hypomania/mania symptoms or depression symptoms and asymmetrical frontal cortical responses to an anger-evoking event. *J Pers Soc Psychol*. 2002 Apr;82(4):610-8.
- 197) Harrison PJ. The neuropathology of primary mood disorder. *Brain*, Vol. 125, No. 7, 1428-1449, July 2002.
- 198) Harvey PD. Cognitive Impairments in Major Depression and Bipolar Disorders. *Psychiatry* 2007. Volume 4 - Issue 1 - January 2007 - Pages: 12 – 14.
- 199) Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2006 Jul 15;60(2):93-105.
- 200) Hauser, M., Pfennig, A., Özgürdal, S., Heinz, A., Bauer, M., Juckel, G. Early recognition of bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2007 Feb; 22(2).
- 201) Hawkins KA, Hoffman RE, Quinlan DM, Rakfeldt J, Docherty NM, Sledge WH. Cognition, negative symptoms and diagnosis: A comparison of schizophrenic, bipolar and control samples. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997; 9: 81-89.
- 202) Hill SK, Harris MS, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA. Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull*. 2008 Jul;34(4):743-59.
- 203) Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1062-6.
- 204) Hirschfeld RM. Bipolar depression: the real challenge. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004 May;14 Suppl 2:S83-8.
- 205) Hollis C. Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *The British Journal of Psychiatry* (2003) 182: 37-44.

- 206) Holmes MK, Erickson K, Luckenbaugh DA, Drevets WC, Bain EE, Cannon DM, Snow J, Sahakian BJ, Manji HK, Zarate CA Jr. A comparison of cognitive functioning in medicated and unmedicated subjects with bipolar depression. *Bipolar Disord.* 2008 Nov;10(7):806-15.
- 207) Hosak L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: a review. *Eur Psychiatry* 2007 Jul;22(5):276-81.
- 208) Hughes JH, Gallagher P, Young AH. Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in euthymic bipolar patients. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2002 Apr;12(2):123-8.
- 209) Hwang J, Lyoo IK, Dager SR, Friedman SD, Oh JS, Lee JY, Kim SJ, Dunner DL, Renshaw PF. Basal Ganglia Shape Alterations in Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry.* 2006 Feb;163(2).
- 210) Injoque-Ricle I, Burin DI. Validez y fiabilidad de la prueba de Torre de Londres para niños: Un estudio preliminar. *Revista Argentina de Neuropsicología* 11, 21-31 (2008).
- 211) Jaeggi SM, Buschkuhl M, Jonides J, Perrig WJ. (2008). Improving fluid intelligence with training on working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences* May 13, 2008 vol. 105 no. 19 6829-6833.
- 212) Jain R. Managing bipolar disorder from urgent situations to maintenance therapy. *J Clin Psychiatry.* 2008 Mar;69(3):e7.
- 213) Jamrozinski K, Gruber O, Kemmer C, Falkai P, Scherk H. Neurocognitive functions in euthymic bipolar patients. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 Dec 4.
- 214) Jiménez-Benítez M, Fernández S, Robles I, Moreno-Másmela S, López-Jaramillo C, García-Valencia J, Palacio-Acosta C, Ospina-Duque J. Neuropsychological Characteristics of the Bipolar Disorder I. *rev.colomb.psiquiatr.* vol.32 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2003.
- 215) Joe S, Joo Y, Kim S. Experience of subjective symptoms in euthymic patients with bipolar disorder. *J Korean Med Sci.* 2008 Feb;23(1):18-23.
- 216) Jones BP, Duncan CC, Mirsky AF, Post RM, Theodore WH. Neuropsychological profiles in bipolar affective disorder and complex partial seizure disorder. *Neuropsychology*, 1994, 8, 55 -64.
- 217) Jones I, Hamshere M, Nangle JM, Bennett P, Green E, Heron J, et al. Bipolar affective puerperal psychosis: genome-wide significant evidence for linkage to chromosome 16. *Am J Psychiatry* 2007 Jul;164(7):1099-104.
- 218) Jones SH, Bentall RP. A review of potential cognitive and environmental risk markers in children of bipolar parents. *Clin Psychol Rev.* 2008 Oct;28(7):1083-95.



- 219) Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets* 2006 Nov;7(11):1421-34.
- 220) Joseph MF, Frazier TW, Youngstrom EA, Soares JC. A quantitative and qualitative review of neurocognitive performance in pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008 Dec;18(6):595-605.
- 221) Journal of neurology, neurosurgere & psychiatry. Consensus document on European brain research. August 2006. Volume 77. Supplement I.
- 222) Kassem, L., López, V., Hedeker, D., Steele, J., Zandi, P., NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder, Consortium, NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium, McMahon, F.J. Familiality of Polarity at Illness Onset in Bipolar Affective Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2006 OCT; 163(10).
- 223) Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B. Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 2003 Apr;160(4):696-702.
- 224) Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007 Feb;61(1):3-19.
- 225) Kauer-Sant'anna M, Yatham LN, Tramontina J, Weyne F, Cereser KM, Gazalle FK, Andreazza AC, Santin A, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. Emotional memory in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):458-63.
- 226) Kaur S, Sassi RB, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Monkul ES, Hatch JP, Keshavan MS, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1637-43.
- 227) Kawa, I, Carter, JD, Joyce, PR, Doughty, CJ, Frampton, CM, Wells, JE, Walsh, AE, Olds, RJ Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar disorders*. 2005. Abr; 7 (2):119-125.
- 228) Kato T. Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007 Feb;61(1):3-19.
- 229) Katsanis J, Kortenkamp S, Iacono WG, Grove WM. Antisaccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J Abnorm Psychol* 1997 Aug;106(3):468-72.
- 230) Keck PE Jr, McIntyre RS, Shelton RC. Bipolar depression: best practices for the outpatient. *CNS Spectr*. 2007 Dec;12(12 Suppl 20):1-14.
- 231) Kegeles LS, Malone KM, Slifstein M, Ellis SP, Xanthopoulos E, Keilp JG, Campbell C, Oquendo M, Van Heertum RL, Mann JJ. Response of cortical metabolic deficits to

- serotonergic challenge in familial mood disorders. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):76-82.
- 232) Keilp JG, Sackeim HA, Brodsky BS, Oquendo MA, Malone KM, Mann JJ. Neuropsychological dysfunction in depressed suicide attempters. *Am J Psychiatry*. 2001 May;158(5):735-41.
- 233) Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003;289:3152-3160.
- 234) Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *J Affect Disord* 2003 Jan;73(1-2):183-97.
- 235) Kendler KS, Pedersen NL, Neale MC, Mathe AA. A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital- and population-ascertained subsamples: results of model fitting. *Behav Genet* 1995 May;25(3):217-32.
- 236) Keri S, Kelemen O, Benedek G, Janka Z. Different trait markers for schizophrenia and bipolar disorder: a neurocognitive approach. *Psychol Med*. 2001 Jul;31(5):915-22.
- 237) Kerr N, Scott J, Phillips ML. Patterns of attentional deficits and emotional bias in bipolar and major depressive disorder. *British Journal of Clinical Psychology*, Volume 44, Number 3, September 2005 , pp. 343-356(14).
- 238) Kessing, L.V. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med* 1998; 28; 1027-1038.
- 239) Kessing, L.V. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults. *Bipolar Disorders*. 2006 Ene; 8(1):56-64.
- 240) Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Dunn RT, Speer AM, Benson BE, Willis MW, Danielson A, Frye MA, Herscovitch P, Post RM. Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001 Jan 15;49(2):97-109.
- 241) Kieseppä T, Partonen T, Haukka J, Kaprio J, Lönqvist J. High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *Am J Psychiatry*. 2004 Oct;161(10):1814-21.
- 242) Kieseppä T, Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Van Erp T, Glahn D, Cannon TD, Partonen T, Kaprio J, Lönqvist J. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar-I disorder, and the role of information-processing speed. *Psychol Med*. 2005 Feb;35(2):205-15.
- 243) Killgore WD, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA. Abnormal corticostriatal activity during fear perception in bipolar disorder. *Neuroreport*. 2008 Oct 8;19(15):1523-7.
- 244) Klimes-Dougan B, Ronsaville D, Wiggs EA, Martinez PE. Neuropsychological functioning in adolescent children of mothers with a history of bipolar or major depressive disorders. *Biol Psychiatry*. 2006 Nov 1;60(9):957-65.

- 245) Knowles R, Tai S, Jones SH, Highfield J, Morriss R, Bentall RP. Stability of self-esteem in bipolar disorder: comparisons among remitted bipolar patients, remitted unipolar patients and healthy controls. *Bipolar Disord* 2007 Aug;9(5):490-5.
- 246) Koh PO, Undie AS, Kabbani N, Levenson R, Goldman-Rakic PS, Lidow MS. Up-regulation of neuronal calcium sensor-1 (NCS-1) in the prefrontal cortex of schizophrenic and bipolar patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):313-7.
- 247) Kolar US, Reddy YCJ, John JP, Kandavel T, Jain S. Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2006) 189: 453-458.
- 248) Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Ther* 2008 Jan;117(1):30-51.
- 249) Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EFPM, Hofman PAM, Derix MMA, Nolen WA, Jolles J. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 274–280.
- 250) Kraepelin, E. (1921) *Manic—depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: Livingstone.
- 251) Kuriyama K, Mishima K, Suzuki H, Aritake S, Uchiyama M. Sleep Accelerates the Improvement in Working Memory Performance. *The Journal of Neuroscience*, October 1, 2008, 28(40):10145-10150.
- 252) Lagopoulos J, Ivanovski B, Malhi GS. An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2007 May;32(3):174-84.
- 253) Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P. Relapse Prevention in Patients With Bipolar Disorder: Cognitive Therapy Outcome After 2 Years. *Am J Psychiatry* 162:324-329, February 2005.
- 254) Lamont EW, Legault-Coutu D, Cermakian N, Boivin DB. The role of circadian clock genes in mental disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2007;9(3):333-42.
- 255) Law CW, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Miranda A, Brooks JO 3rd, McIntyre RS. Relation between cigarette smoking and cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Oct 22.
- 256) Laxman KE, Lovibond KS, Hassan MK. Impact of bipolar disorder in employed populations. *Am J Manag Care*. 2008 Nov;14(11):757-64.
- 257) Le-Niculescu H, Kurian SM, Yehyawi N, Dike C, Patel SD, Edenberg HJ, et al. Identifying blood biomarkers for mood disorders using convergent functional genomics. *Mol Psychiatry* 2008 Feb 26.
- 258) Leal I, Martínez N. Stroop y calidad de vida diaria en bipolares. *Interpsiquis*. 2007; (2007).

- 259) Lebedev MA, Messinger A, Kralik JD, Wise SP (2004) Representation of Attended Versus Remembered Locations in Prefrontal Cortex. *PLoS Biol* 2(11): e365 doi:10.1371/journal.pbio.0020365.
- 260) Lebowitz, B.K., Shear, P.K., Steed, M.A., Strakowski, S.M. Stability of estimated IQ across mood state in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2006 Feb; 8(1):81-84.
- 261) Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996; 153:163-173.
- 262) Leibenluft E, Rich BA, Vinton DT, Nelson E, Fromm SJ, Berghorst LH, Joshi P, Robb A, Schachar RJ, Dickstein DP, MacClure EB, Pine DS. Neural Circuitry Engaged During Unsuccessful Motor Inhibition in Pediatric Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2007 Ene;164(1).
- 263) León-Carrión, J et al. Niveles de ejecucion en la torre de hanoi/sevilla: capacidad de planificacion y funcionamiento ejecutivo. *Communication. First Internacional Congress on Neuropsychology in Internet* (1999).
- 264) León-Carrión J, Barroso y Martin JM. La Torre de Hanoi/Sevilla: Una prueba para evaluar las funciones ejecutivas, la capacidad para resolver problemas y los recursos cognitivos. *Revista Española de Neuropsicología*, Vol.3, Nº4, 2001, 63-72.
- 265) Levy B, Monzani BA, Stephansky MR, Weiss RD. Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res*. 2008 Oct 30;161(1):28-35. Epub 2008 Aug 27.
- 266) Lewine RR, Hudgins P, Brown F, Caudle J, Risch SC. Differences in qualitative brain morphology findings in schizophrenia, major depressions, bipolar disorders and normal volunteers. *Schisophr Res*, 1995, 15 (3), 253-259.
- 267) Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. 4th Edition. Oxford University Press. New York. 2004.
- 268) Liao YL, Sun YN, Hsieh JC, Su TP, Guo WY, Wu YT. Cortical complexity analysis of patients with bipolar disorder using three-dimensional gyrification index. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008;1:3933-6. Links
- 269) Lomax CL, Barnard PJ, Lam D. Cognitive processing in bipolar disorder conceptualized using the Interactive Cognitive Subsystems (ICS) model. *Psychol Med*. 2008 Sep 16:1-11.
- 270) Long, CJ. Memory Retrieved February 12, 2006 en <http://neuro.psyg.memphis.edu/NeuroPsysc/np-ugp-memory.htm>
- 271) López-Ibor, J.J. Retos para la psiquiatría y la salud mental en España. *Ars Médica*. Fundacion Lilly. Barcelona. 2003: 25-38.

- 272) Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Bipolar and Psychotic Disorders Research Program, Department of Psychiatry, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio 45267-0559, USA. *Biol Psychiatry*. 2002a Jul 15;52(2):93-100.
- 273) Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. 2002b. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 52. 93-100.
- 274) Low NC, Du Fort GG, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*. 2003;43:940-949.
- 275) Luria AR. The working brain: An introduction to neuropsychology. 1973. New York: Basic Books.
- 276) Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, Friedman SD, Dunner DL, Renshaw PF. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 15;55(6):648-51.
- 277) Lyoo IK, Hwang J, Sim M, Dunn BJ, Renshaw PF. Advances in magnetic resonance imaging methods for the evaluation of bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2006 Apr;11(4):269-80.
- 278) Macqueen G, Young T. Cognitive Effects of Atypical Antipsychotics: Focus on Bipolar Spectrum Disorders. *Bipolar Disord*. 2003;5(suppl 2):53-61.
- 279) Maina G, Albert U, Bellodi L, Colombo C, Faravelli C, Monteleone P, Bogetto F, Cassano GB, Maj M. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Clin Psychiatry*. 2007 Feb;68(2): 207-12.
- 280) Malhi GS, Lagopoulos J, Owen AM, Ivanovski B, Shnier R, Sachdev P. Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *J Affect Disord*. 2007 Jan;97(1-3):109-22.
- 281) Malloy-Diniz LF, Neves FS, Abrantes SS, Fuentes D, Corrêa H. Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):231-6.
- 282) Manji, H, Lenox RH. Signaling: Cellular Insights into the Pathophysiology of Bipolar Disorder. *Society of Biological Psychiatry*. 2000; 48:518-530.
- 283) Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. Neuroimaging studies of normal brain development and their relevance for understanding childhood neuropsychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Nov;47(11):1233-51.

- 284) Marsh WK, Ketter TA, Rasgon NL. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: Age and gender comparison. *J Psychiatr Res.* 2009 Jan 18.
- 285) Martin LF, Hall MH, Ross RG, Zerbe G, Freedman R, Olincy A. Physiology of schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2007a Dec;164(12):1900-6.
- 286) Martin LF, Freedman R. Schizophrenia and the alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. *Int Rev Neurobiol* 2007b;78:225-46.
- 287) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Gasto C, Salamero M. Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychother Psychosom.* 2000;69(1):2-18.
- 288) Martínez-Arán A, Goodwin GM, Vieta E. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el TB. En E.Vieta; *Trastornos bipolares: avances clínicos y terapéuticos.* 2001. (pp 51-77). Buenos Aires. Panamericana.
- 289) Martínez-Arán A, Penades R, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Salamero M, Gasto C. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom.* 2002a;71:39-46.
- 290) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A, Torrent C, Goikolea JM, Corbella B, Sánchez-Moreno J, Salamero M. Neuropsychological Performance in Depressed and Euthymic Bipolar Patients. *Neuropsychobiology* 2002b;46 (Suppl. 1):16-21.
- 291) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea J, Brugué E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, Volume 6, Number 3, June 2004a, pp. 224-232(9).
- 292) Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry.* 2004b; 161:262-270.
- 293) Martínez-Arán A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Comes M, Sánchez-Moreno J. Do Cognitive Complaints in Euthymic Bipolar Patients Reflect Objective Cognitive Impairment? *Psychother Psychosom* 2005;74:295-302.
- 294) Martínez-Arán A, Vieta E, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Goikolea JM, Salamero M, Malhi GS, Gonzalez-Pinto A, Daban C, Alvarez-Grandi S, Fountoulakis K, Kaprinis G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL. Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disord.* 2007 Feb-Mar;9(1-2):103-13.

- 295) Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Manuel Goikolea J, Benabarre A, Colom F, Vieta E. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008a Feb;69(2):233-9.
- 296) Martinez-Arán A, Vieta E, Chengappa KN, Gershon S, Mullen J, Paulsson B. Reporting outcomes in clinical trials for bipolar disorder: a commentary and suggestions for change. *Bipolar Disord*. 2008b, Jul;10(5):566-79.
- 297) Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: Neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. *Brain Res Rev*. 2008a Nov;59(1):96-124.
- 298) Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Scápola M, Ais ED, Perinot L, Strejilevich SA. Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: A prospective 1 year follow-up study. *J Affect Disord*. 2008b Nov 24.
- 299) Miaso AI, Cassiani SH, Pedrão LJ. Bipolar affective disorder and medication therapy: identifying barriers. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2008 Aug;16(4):739-745.
- 300) Mayer, W., Zobel, A., Wagner, M. Schizophrenia and Bipolar Disorder: Differences and Overlaps. *Current Opinion in Psychiatry* . Volume 20 (4) July 2007: 417-432.
- 301) Maziade M, Rouleau N, Gingras N, Boutin P, Paradis ME, Jomphe V, Boutin J, Létourneau K, Gilbert E, Lefebvre AA, Doré MC, Marino C, Battaglia M, Mérette C, Roy MA. Shared Neurocognitive Dysfunctions in Young Offspring at Extreme Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder in Eastern Quebec Multigenerational Families. *Schizophr Bull*. 2008 Jun 11.
- 302) McAuley EZ, Blair IP, Liu Z, Fullerton JM, Scimone A, Van HM, et al. A genome screen of 35 bipolar affective disorder pedigrees provides significant evidence for a susceptibility locus on chromosome 15q25-26. *Mol Psychiatry* 2008 Jan 29.
- 303) McClure EB, Treland JE, Snow J, Schmajuk M, Dickstein DP, Towbin KE, Charney DS, Pine DS, Leibenluft E. Deficits in Social Cognition and Response Flexibility in Pediatric Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 162:1644-1651, September 2005.
- 304) Mc Elroy SL, Altshuler LL, Suppes T. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:420-426.
- 305) McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A. Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 1997; 26: 127-137.
- 306) McIntosh AM, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br Psychiatry*, 2005; 186: 378-385.

- 307) McIntosh, A.M., Whalley, H.C., McKirdy, J., Hall, J., Sussmann, J.E.D., Shankar, P., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M. Prefrontal Function and Activation in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008a; 165:378-384.
- 308) McIntosh AM, Moorhead TW, McKirdy J, Hall J, Sussmann JE, Stanfield AC, Harris JM, Johnstone EC, Lawrie SM. Prefrontal gyral folding and its cognitive correlates in bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2008b; Nov 17.
- 309) McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski J. Bipolar Disorder: Defining Remission and Selecting Treatment. *Psychiatric Times*. Oct. 2006 Vol. 23 No. 11.
- 310) McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, McKenna PJ. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry*. 1995 Jul;167(1):51-7.
- 311) Mena I, Correa R, Nader A, Boehme V. Evaluación de cambios funcionales cerebrales a partir de la técnica de Neuro-spect Tc99mHMPAO. *Alasbimn Journal* 6(23): January 2004. Article N°AJ23-1.
- 312) Merikangas KR, Chakravarti A, Moldin SO, Araj H, Blangero JC, Burmeister M, et al. Future of genetics of mood disorders research. *Biol Psychiatry* 2002 Sep 15;52(6):457-77.
- 313) Meynard JA. Treatment of bipolar disorders. *Presse Med*. 2008 May;37(5 Pt 2):883-8.
- 314) Michalak EE, Yatham LN, Lam RW. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes*. 2005a, Nov 15;3:72.
- 315) Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psychiatry*. 2005b, Feb;50(2):95-100.
- 316) Michalak EE, Yatham LN, Kolesar S, Lam RW. Bipolar disorder and quality of life: a patient-centered perspective. *Qual Life Res*. 2006 Feb;15(1):25-37.
- 317) Michalak EE, Murray G, Young AH, Lam RW. Burden of bipolar depression: impact of disorder and medications on quality of life. *CNS Drugs*. 2008;22(5):389-406.
- 318) Miklowitz DJ, Richards JA, George EL, Frank E, Suddath RL, Powell KB, Sacher JA. Integrated family and individual therapy for bipolar disorder: results of a treatment development study. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):182-91.
- 319) Miklowitz DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry*. 2008 Nov;165(11):1408-19.
- 320) Miller IW, Keitner GI, Ryan CE, Uebelacker LA, Johnson SL, Solomon DA. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry*. 2008 May;69(5):732-40.



- 321) Mitchell PB, Malhi GS. Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders*. Volume 6 Issue 6, Pages 530 – 539.
- 322) Monks PJ, Thompson JM, Bullmore ET, Suckling J, Brammer MJ, Williams SCR, Simmons A, Giles N, Lloyd AJ, Harrison CL, Seal M, Murray RM, Ferrier IN, Young AH, Curtis VA. A functional MRI study of working memory task in euthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disorders*, Volume 6, Number 6, December 2004 , pp. 550-564(15).
- 323) Montes JM, Saiz J, de Dios C, Ezquiaga E, García A, Argudo I, Carrillo , Cebollada A, Ramos J, Valle J. Perfil de los pacientes ambulatorios con trastorno bipolar: un estudio transversal en la Comunidad de Madrid. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(5):277-284.
- 324) Moore B, Shepherd DJ, Eccleston CC, Macmillan IC, Goswami U, McAllister V Ferrier IN. Cerebral white matter lesions in bipolar affective disorder: relationship to outcome. *British Journal of Psychiatry*. 2001 Feb;178.
- 325) Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):894-900.
- 326) Morice R. Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 50-54.
- 327) Morris RG, Ahmed S, Syed GM, Toone BK. Neural correlates of planning ability: frontal lobe activation during the Tower of London test. *Neuropsychologia*. 1993, vol. 31, no12, pp. 1367-1379.
- 328) Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E. Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit. *J Clin Psychiatry* 2007 Jul;68(7):1078-86.
- 329) Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2008a; May;69(5):712-9.
- 330) Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarré J, Vieta E. Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatr Scand*. 2008b; Nov;118(5):373-81.
- 331) Mur M, Portella MJ, Martínez-Arán A, Pifarre J, Vieta E. Influence of clinical and neuropsychological variables on the psychosocial and occupational outcome of remitted bipolar patients. *Psychopathology*. 2009;42(3):148-56.

- 332) Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychol Med.* 1999 Nov;29(6):1307-21.
- 333) Murphy FC, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, Paykel ES, Sahakian BJ. Decision-making cognition in mania and depression. *Psychol Med.* 2001 May;31(4):679-93.
- 334) Murphy FC, Sahakian BJ. Neuropsychology of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2001) 178: s120-s127.
- 335) Nabar MJ. Bases neuroanatómicas del trastorno bipolar por imágenes funcionales. *Int. J. Morphol.* v.25 n.1 Temuco mar. 2007.
- 336) Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med* 2000; 30: 679-691.
- 337) Negash A, Kebede D, Alem A, Melaku Z, Deyessa N, Shibire T, Fekadu A, Fekadu D, Jacobsson L, Kullgren G. Neurological soft signs in bipolar I disorder patients. *J Affect Disord.* 2004;80(3):221-230.
- 338) Nehra R, Chakrabarti S, Pradhan BK, Khehra N. Comparison of cognitive functions between first- and multi-episode bipolar affective disorders. *J Affect Disord.* 2006 Jul; 93(1).
- 339) Nery FG, Hatch JP, Glahn DC, Nicoletti MA, Monkul ES, Najt P, Fonseca M, Bowden CL, Cloninger CR, Soares JC. Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders. *J Psychiatr Res.* 2008 Jun;42(7):569-77.
- 340) Nery FG, Chen HH, Hatch JP, Nicoletti MA, Brambilla P, Sassi RB, Mallinger AG, Keshavan MS, Soares JC. Orbitofrontal cortex gray matter volumes in bipolar disorder patients: a region-of-interest MRI study. *Bipolar Disord.* 2009 Mar;11(2):145-53.
- 341) Nery-Fernandes F, Quarantini LC, Galvao-de-Almeida A, Rocha MV, Kapczinski F, Miranda-Scippa A. Lower rates of comorbidities in euthymic bipolar patients. *World J Biol Psychiatry.* 2009 Apr 28:1-6.
- 342) Newhouse PA, Potter A, Singh A. Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance. *Curr Opin Pharmacol* 2004 Feb;4(1):36-46.
- 343) Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA. Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 41(12), 2003, 1668-1682.

- 344) Norris, SD, Krishnan, KR, Ahearn, E. Structural changes in the brain of patients with bipolar affective disorder by MRI: a review of the literature. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Nov;21(8):1323-37.
- 345) Nowakowska C, Strong CM, Santosa CM, Wang PW, Ketter TA. Temperamental commonalities and differences in euthymic mood disorder patients, creative controls, and healthy controls. *J Affect Disord*. 2005 Mar;85(1-2):207-15.
- 346) Nuechterlein KH. Search of the causes of schizophrenia. In: Häfner H, Gattaz WF, Janzarik W, editors. *Vulnerability models for schizophrenia: state of the art*. Berlin: Springer.; 1987. p. 297-316.
- 347) Nurnberger JI, Jr., Adkins S, Lahiri DK, Mayeda A, Hu K, Lewy A, et al. Melatonin suppression by light in euthymic bipolar and unipolar patients. *Arch Gen Psychiatry* 2000a Jun;57(6):572-9.
- 348) Nurnberger JI, Jr., Foroud T. Genetics of bipolar affective disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2000b Apr;2(2):147-57.
- 349) O'Connor C, Gordon O, Graham M, Kelly F, O'Grady-Walshe A. Service user perspectives of a psychoeducation group for individuals with a diagnosis of bipolar disorder: a qualitative study. *J Nerv Ment Dis*. 2008 Jul;196(7):568-71.
- 350) O'donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, Carroll CA, Shekhar A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2004 Jun;53(1):45-55.
- 351) Olesen J, Baker MG, Freund T, Di LM, Mendlewicz J, Ragan I, et al. Consensus document on European brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 Aug;77 Suppl 1:i1-49.
- 352) Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1998, 95, 13290–13295.
- 353) Osher Y, Bersudsky Y. Thought disorder in euthymic bipolar patients: a possible endophenotype of bipolar affective disorder? *J Nerv Ment Dis* 2007 Oct;195(10):857-60.
- 354) Osher Y, Bersudsky Y, Silver H, Sela BA, Belmaker RH. Neuropsychological correlates of homocysteine levels in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2008 Jan;105(1-3):229-33.
- 355) Osuji IJ, Cullum CM. Cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2005 Jun;28(2):427-41.
- 356) Owen, AM. (1997). The functional organization of working memory processes within human lateral frontal cortex: The contribution of functional neuroimaging. *European Journal of Neuroscience*, 9, 1329-1339.

- 357) Owen MJ, Craddock N, Jablensky A. The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull* 2007 Jul;33(4):905-11.
- 358) Ozdel O, Karadag F, Atesci FC, Oguzhanoglu NK, Cabuk T. Cognitive functions in euthymic patients with bipolar disorder. *Ann Saudi Med*. 2007 Jul-Aug;27(4):273-8.
- 359) Pallanti S, Quercioli L, Pazzagli A, Rossi A, Dell'Osso L, Pini S, Cassano, GB. Awareness of Illness and Subjective Experience of Cognitive Complaints in Patients With Bipolar I and Bipolar II Disorder. *Am J Psychiatry* 156:1094-1096, July 1999.
- 360) Papadimitriou GN, Dikeos DG, Karadima G, Avramopoulos D, Daskalopoulou EG, Vassilopoulos D, et al. Association between the GABA(A) receptor alpha5 subunit gene locus (GABRA5) and bipolar affective disorder. *Am J Med Genet* 1998 Feb 7;81(1):73-80.
- 361) Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ. Executive function disorders. *Rev Neurol*. 2006 Apr 10;42 Suppl 3:S45-50.
- 362) Paradiso S, Lamberty G, Garvey M, Robinson R. Cognitive impairment in the euthymic phase of chronic unipolar depression. *Journal of Nerv Ment Dis* 1997; 185(12):748-54.
- 363) Pavuluri MN, Sweeney JA. Integrating functional brain neuroimaging and developmental cognitive neuroscience in child psychiatry research. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Nov;47(11):1273-88.
- 364) Perälä, J., Suvisaari, J, Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A. Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry*. 2007 Ene; 64(1).
- 365) Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):515-28.
- 366) Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008a ; Sep;13(9):829, 833-57.
- 367) Phillips ML, Travis MJ, Fagiolini A, Kupfer DJ. Medication Effects in Neuroimaging Studies of Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2008b; 165:313-320.
- 368) Pierson A, Jouvent R, Quintin P, Perez-Diaz F, Leboyer M. Information processing deficits in relatives of manic depressive patients. *Psychol Med* 2000 May;30(3):545-55.
- 369) Pies, R. The historical roots of the "bipolar spectrum": Did Aristotle anticipate Kraepelin's broad concept of manic-depression *J Affect Disord*. 2007 Jun;100(1-3):7-11.
- 370) Plante DT., Winkelman JW. Sleep Disturbance in Bipolar Disorder: Therapeutic Implications. *Am J Psychiatry* 2008; 165:830-843.

- 371) Pogge DL, Insalaco B, Bertisch H, Bilginer L, Stokes J, Cornblatt BA, Harvey PD. Six-year outcomes in first admission adolescent inpatients: clinical and cognitive characteristics at admission as predictors. *Psychiatry Res.* 2008 Jul 15;160(1):47-54.
- 372) Portellano JA, Díez A, Melero H, García-Pacios J. The test of the rings, a new instrument for the evaluation of Executive Functions. *Mapfre Medicina*, 2007; 18 Supl. I: 54-63.
- 373) Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(6):858-73.
- 374) Postle B, Druzgal T, D'Esposito M. Seeking the Neural Substrates of Visual Working Memory Storage. *Cortex*, Volume 39, 2003, Issue 4 - 5, Pages 927 – 946.
- 375) Quintin P, Benkelfat C, Launay JM, Arnulf I, Pointereau-Bellenger A, Barbault S, et al. Clinical and neurochemical effect of acute tryptophan depletion in unaffected relatives of patients with bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 2001 Aug 1;50(3):184-90.
- 376) Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002; 72:209-26.
- 377) Pradhan BK, Chakrabarti S, Nehra R, Mankotia A. Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Oct;62(5):515-25.
- 378) Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, et al. Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2000 Jun;157(6):948-55.
- 379) Raust A, Slama F, Mathieu F, Roy I, Chenu A, Koncke D, Fouques D, Jollant F, Jouvent E, Courtet P, Leboyer M, Bellivier F. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior. *Psychol Med.* 2007 Mar;37(3):411-9.
- 380) Raymond Lake C. Disorders of Thought Are Severe Mood Disorders: the Selective Attention Defect in Mania Challenges the Kraepelinian Dichotomy - A Review. *Schizophrenia Bulletin* 2008 34(1):109-117.
- 381) Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2002 May 15;51(10):838-40; discussion, 842-6.
- 382) Revicki DA, Hanlon J, Martin S, Gyulai L, Nassir Ghaemi S, Lynch F, Mannix S, Kleinman L. Patient-based utilities for bipolar disorder-related health states. *J Affect Disord.* 2005 Aug;87(2-3):203-10.
- 383) Revicki DA, Matza LS, Flood E, Lloyd A. Bipolar disorder and health-related quality of life: Review of burden of disease and clinical trials. *Pharmacoeconomics.* 2005b, vol. 23, no6, pp. 583-594.

- 384) Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophr Bull.* 2008 May 20.
- 385) Rihmer Z, Gonda X, Rihmer A. Creativity and mental illness. *Psychiatr Hung.* 2006;21(4):288-94.
- 386) Robertson HA, Kutcher SP, Lagace DC. No Evidence of Attentional Deficits in Stabilized Bipolar Youth Relative to Unipolar and Control Comparators. *Bipolar Disord.* 2003;5:330-339.
- 387) Robinson LJ, Ferrier NI. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders.* Volume 8, Number 2, April 2006a, pp. 103-116.
- 388) Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier I N, Moore P B. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 2006b, vol. 93, no1-3, pp. 105-115.
- 389) Roder V, Brenner HD, Hodel B, Kienzle N. *Terapia integrada de la esquizofrenia.* Ariel Psiquiatría. Barcelona. 1996.
- 390) Rodríguez Ávila ER. El correcto y completo desarrollo de un algoritmo. En <http://homepage.mac.com/eravila/algoritmos.pdf>.
- 391) Rossell SL, Batty RA. Elucidating semantic disorganisation from a word comprehension task: do patients with schizophrenia and bipolar disorder show differential processing of nouns, verbs and adjectives? *Schizophr Res.* 2008 Jul;102(1-3):63-8.
- 392) Rossi A, Arduinib L, Daneluzzoa E, Bustinia M, Prosperinib P, Strattac P. Cognitive function in euthymic bipolar patients, stabilized schizophrenic patients, and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research.* Volume 34, Issues 4-5, July 2000, Pages 333-339.
- 393) Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. (2000) Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 2000, vol. 30, no5, pp. 1025-1036.
- 394) Rubinsztein JS, Sahakian BJ. Cognitive impairment in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry* (2002) 181: 440.
- 395) Rudebeck PH, Bannerman DM, Rushworth MFS. The contribution of distinct subregions of the ventromedial frontal cortex to emotion, social behavior, and decision making. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2008 Dec;8(4):485-97.
- 396) Ruiz de la Hermosa Gutiérrez, L., Gómez Macías, V., Sobrino Cabra, O., Sala Cassola, R., Moreno Menguiano, C., Trigo Campoy, A. Importancia de un diagnóstico adecuado en pacientes con trastorno bipolar. *Interpsiquis.* 2007; (2007).

- 397) Sachs G, Schaffer M, Winklbaur B. Cognitive deficits in bipolar disorder. *Neuropsychiatr.* 2007;21(2):93-101.
- 398) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Procedural learning and neostriatal function in man. *Brain* 1998, 116: 1159-1175.
- 399) Sajatovic M, Blow FC. Bipolar Disorder in Later Life. *The New England Journal of Medicine.* Number 15. Vol. 357:1564-1565. October, 2007.
- 400) Sanches M, Roberts R, Sassi R, Axelson D, Nicoletti M, Brambilla P, Hatch J, Keshavan M, Ryan N, Birmaher B, Soares J. Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disorders*, Volume 7, Number 2, April 2005
- 401) Sánchez-Morla E, Barabash A, Martínez-Vizcaíno V, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Cabranes-Díaz JA, Baca-Baldomero E, Santos Gómez JL. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research* (2008). [Aceptado para publicación]
- 402) Sanchez-Morla EM, Garcia-Jimenez MA, Barabash A, Martinez-Vizcaino V, Mena J, Cabranes-Diaz JA, et al. P50 sensory gating deficit is a common marker of vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008 Apr;117(4):313-8.
- 403) Santosa CM, Strong CM, Nowakowska C, Wang PW, Rennie CM, Ketter TA. Enhanced creativity in bipolar disorder patients: a controlled study. *J Affect Disord.* 2007 Jun;100(1-3):31-9. Epub 2006 Nov 28.
- 404) Sarnicola A, Kempton M, Germanà C, Haldane M, Hadjulis M, Christodoulou T, Koukopoulos A, Girardi P, Tatarelli R, Frangou S. No differential effect of age on brain matter volume and cognition in bipolar patients and healthy individuals. *Bipolar Disord.* 2009 Mar 3.
- 405) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry.* 2004 Oct 1;56(7):467-75.
- 406) Sassi RB, Stanley JA, Axelson D, Brambilla P, Nicoletti MA, Keshavan MS, Ramos RT, Ryan N, Birmaher B, Soares JC. Reduced NAA Levels in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Young Bipolar Patients. *American Journal of Psychiatry.* 2005 Nov;162(11):2109-2115.
- 407) Sasson Y, Chopra M, Harrari E, Amitai K, Zohar J. Bipolar comorbidity: from diagnostic dilemmas to therapeutic challenge. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6(2): 139-44.
- 408) Savitz J, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological dysfunction in bipolar affective disorder: a critical opinion. *Bipolar Disorders.* 2005 Jun;7(3):216-235.

- 409) Savitz J, van der ML, Solms M, Ramesar R. A linkage and family-based association analysis of a potential neurocognitive endophenotype of bipolar disorder. *Neuromolecular Med* 2007a;9(2):101-16.
- 410) Savitz J, van der Merwe L, Solms M, Ramesar R. Lateralization of hand skill in bipolar affective disorder. *Genes Brain Behav.* 2007b Nov;6(8):698-705. Epub 2007 Feb 16.
- 411) Savitz J, van der Merwe L, Stein DJ, Solms M, Ramesar R. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* (2009) 194: 243-251.
- 412) Scherk H, Backens M, Schneider-Axmann T, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O. Neurochemical pathology in hippocampus in euthymic patients with bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2008 Apr;117(4):283-8.
- 413) Schneider JJ, Candiago RH, Rosa AR, Ceresér KM, Kapczinski F. Cognitive impairment in a Brazilian sample of patients with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008 Sep;30(3):209-14.
- 414) Schouws SN, Zoeteman JB, Comijs HC, Stek ML, Beekman AT. Cognitive functioning in elderly patients with early onset bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007 Sep;22(9):856-61.
- 415) Schretlen DJ, Cascella NG, Meyer SM, Kingery LR, Testa SM, Munro CA, Pulver AE, Rivkin P, Rao VA, Diaz-Asper CM, Dickerson FB, Yolken RH, Pearlson GD. Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* Volume 62, 2, Pages 179-186 (15 July 2007).
- 416) Schulze KK, Hall MH, McDonald C, Marshall N, Walshe M, Murray RM, et al. P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 2007 Jul 15;62(2):121-8.
- 417) Scott J, Stanton B, Garland A, Ferrier IN. Cognitive vulnerability in patients with bipolar disorder. *Psychological Medicine* (2000), 30: 467-472.
- 418) Selva G, Tabarés R, Salazar J, Balanzá V, Ballester F, Cózar R et al. Non-specific differences in neurocognitive performance in psychotic disorders? *Actas Españolas de Psiquiatría* 2000; 28(5):312-24.
- 419) Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V, Martínez-Arán A, Rubio C, Daban C, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *J Psychiatr Res.* 2007 Apr-Jun;41(3-4):265-72.
- 420) Sentissi O, Navarro JC, De Oliveira H, Gourion D, Bourdel MC, Baylé FJ, Olié JP, Poirier MF. Bipolar disorders and quality of life: the impact of attention deficit/hyperactivity disorder and substance abuse in euthymic patients. *Psychiatry Res.* 2008 Oct 30;161(1):36-42.



- 421) Senturk V, Goker C, Bilgic A, Olmez S, Tugcu H, Oncu B, Atbasoglu EC. Impaired verbal memory and otherwise spared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disord*. 2007 Jun;9 Suppl 1:136-44.
- 422) Serretti A, Mandelli L. The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Mol Psychiatry* 2008 Mar 11.
- 423) Shallice T. (1982). Specific impairments in planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 298, 199-209.
- 424) Sharma V, Menon R, Carr TJ, Densmoreb M, Mazmanian D, Williamson PC. An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2003 Dic;77(2):167-171.
- 425) Shear PK, DelBello MP, Lee Rosenberg H, Strakowski SM. Parental Reports of Executive Dysfunction in Adolescents with Bipolar Disorder. *Neuropsychol Dev Cogn Sect C Child Neuropsychol*. 2002;8:285-295.
- 426) Sierra San Miguel P, Livianos Aldana L, Rojo Moreno L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disorders*. 2005 Abr;7 (2).
- 427) Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K, Checkley S. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry* 174: 121-127 (1999).
- 428) Simon GE, Hunkeler E, Fireman B, Lee JY, Savarino J. Risk of suicide attempt and suicide death in patients treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007 Aug;9(5):526-30.
- 429) Simon, HA. The Functional Equivalence of Problem Solving Skills. *Cognitive Psychology*, 7, 2, 268-88, Apr 1975.
- 430) Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Hansen CF, Jónsdóttir H, Ringen PA, Opjordsmoen S, Friis S, Andreassen OA. Neurocognitive profiles in bipolar I and bipolar II disorder: differences in pattern and magnitude of dysfunction. *Bipolar Disord*. 2008 Mar;10(2):245-55.
- 431) Singh MK, DelBello MP, Kowatch RA, Strakowski SM. Co-occurrence of bipolar and attention-deficit hyperactivity disorders in children. *Bipolar Disord*. 2006 Dec;8(6):710-20.
- 432) Smith DJ, Muir WJ, Blackwood DHR. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder. *Bipolar Disorders*. 2006, vol. 8, nº1, pp. 40-46.
- 433) Smoller JW, Gardner-Schuster E. Genetics of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2007 Dec;9(6):504-11.

- 434) Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders--review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997 Jan 1;41(1):86-106.
- 435) Sobczak S, Riedel WJ, Booij I, an Het RM, Deutz NE, Honig A. Cognition following acute tryptophan depletion: difference between first-degree relatives of bipolar disorder patients and matched healthy control volunteers. *Psychol Med* 2002 Apr;32(3):503-15.
- 436) Sobczak S, Honig A, Schmitt JA, Riedel WJ. Pronounced cognitive deficits following an intravenous L-tryptophan challenge in first-degree relatives of bipolar patients compared to healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Apr;28(4):711-9.
- 437) Soprano AM. Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. *Revista de Neurología* 37 (1),2003, 44-50.
- 438) Soreca I, Frank E, Kupfer DJ. The phenomenology of bipolar disorder: what drives the high rate of medical burden and determines long-term prognosis? *Depress Anxiety*. 2008 Sep 30.
- 439) Souza F. Bipolar disorder treatment: euthymia. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2005, v. 32, suppl. 1, pp. 63-70.
- 440) Stefanutti L, Albert D. Skill assessment in problem solving and simulated learning environments. *Journal of Universal Computer Science*, vol. 9, no. 12 (2003), 1455-200.
- 441) Sternberg RJ. Increasing fluid intelligence is possible after all. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*. May 13, 2008 vol. 105 no. 19 6791-6792.
- 442) Stoddart SD, Craddock NJ, Jones LA. Differentiation of executive and attention impairments in affective illness. *Psychol Med* 2007 Nov;37(11):1613-23.
- 443) Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, Woods BT, Douglass AW, Stoll AL. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biological psychiatry*. 1993, vol. 33, no8-9, pp. 602-609 (1 p.).
- 444) Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, Larson ER. 1999. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56, 254-260.
- 445) Strakowski, S.M. y DelBello, M.P. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clinical Psychology Review*, 2000a, 20, 191-206.
- 446) Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, Cecil DM, Sax KW. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000b Sep;2(3 Pt 1):148-64.
- 447) Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord* - 01-Apr-2002; 4(2): 80-88.

- 448) Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Estudios volumétricos con resonancia magnética en trastornos efectivos: ¿pueden distinguir el trastorno unipolar y bipolar? *Bipolar Disorders*. 2003 Ene;1(1):4-12.
- 449) Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, Mills M, DelBello MP. A Preliminary fMRI Study of Sustained Attention in Euthymic, Unmedicated Bipolar Disorder. *Neuropsychopharmacology* (2004) 29, 1734–1740.
- 450) Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):105-16.
- 451) Stratta P, Riccardi I, Daneluzzo E, Tempesta D, Stzuglia F, Tomassini A, Rossi A. Does premorbid IQ have a pathoplastic effect on symptom presentation in schizophrenic and bipolar disorders? *Encephale*. 2007 Oct;33(5):733-7.
- 452) Stuss DT. Biological and psychological development of executive functions. *Brain Cogn* 1992; 20: 823.
- 453) Summers M, Papadopoulou K, Bruno S, Cipolotti L, Ron MA. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol Med*. 2006 Dec;36(12):1799-809.
- 454) Surguladze S, Keedwell P, Phillips M. Neural systems underlying affective disorders. *Advances in Psychiatric Treatment* (2003) 9: 446-455.
- 455) Sussmann JE, Lymer GK, McKirdy J, Moorhead TW, Maniega SM, Job D, Hall J, Bastin ME, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM. White matter abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Bipolar Disord*. 2009 Feb;11(1):11-8.
- 456) Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Steinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005 Sep;162(9):1680-7.
- 457) Swayze VW, Andreasen NC, Alliger RJ, Ehrhardt, JC, Yuh, WTC. Structural brain abnormalities in bipolar affective-disorder - ventricular enlargement and focal signal hyperintensities. *Archives of General Psychiatry* 47: (11) 1054 - 1059, 1990.
- 458) Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ. Neuropsychological impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 674-685.
- 459) Szily E, Kéri S. Emotion-related brain regions. *Ideggyogy Sz*. 2008 Mar 30;61(3-4):77-86.
- 460) Szoke A, Schurhoff F, Golmard JL, Alter C, Roy I, Meary A, et al. Familial resemblance for executive functions in families of schizophrenic and bipolar patients. *Psychiatry Res* 2006 Nov 15;144(2-3):131-8.

- 461) Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gómez-Beneyto M, Vieta E. Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord.* 2008 Aug;109(3):286-99.
- 462) Tamashiro JH, Zung S, Zanetti MV, de Castro CC, Vallada H, Busatto GF, de Toledo Ferraz Alves TC. Increased rates of white matter hyperintensities in late-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2008 Nov;10(7):765-75.
- 463) Tellez-Vargas J. Nuevos aspectos clínicos del trastorno afectivo bipolar tipo I. *Avances en Psiquiatría Biológica* Vol. 6, 2005.
- 464) Testa, R. Diagnóstico y clasificación en Psiquiatría. *Sinopsis Apsa Revista*; Año 20; 38: 15-17.
- 465) Thompson J M, Ferrier IN, Hughes JH, et al (2000) Neuropsychological function in a cohort of bipolar patients prospectively verified as euthymic. *Acta Neuropsychiatrica*, 12, 170.
- 466) Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier N, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry.* 2005; 186:32-40.
- 467) Thompson JM, Gray JM, Hughes JH, Watson S, Young AH, Ferrier IN. Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients. *Bipolar Disord.* 2007 Aug;9(5):478-89.
- 468) Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1.106-1.111.
- 469) Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000 Feb;157(2):220-8.
- 470) Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Sánchez-Moreno J, Comes M, Goikolea JM, Salamero M, Vieta E. Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry.* 2006, vol. 189, no SEPT, pp. 254-259.
- 471) Totić-Poznanović S, Marinković D, Pavlović D, Paunović VR. Neuropsychological profile of patients with bipolar depression in remission. *Vojnosanit Pregl.* 2005 Jul-Aug;62(7-8):543-50.
- 472) Trivedi JK, Goel D, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, Tandon R. Cognitive functions in stable schizophrenia & euthymic state of bipolar disorder. *Indian J Med Res.* 2007 Nov;126(5):433-9.

- 473) Trivedi JK, Dhyani M, Sharma S, Sinha PK, Pratap Singh A, Tandon R. Cognitive functions in euthymic state of bipolar disorder: An Indian study. *Cognitive Neuropsychiatry*, Volume 13, Issue 2 March 2008a, pages 135 – 147.
- 474) Trivedi JK, Goel D, Dhyani M, Sharma S, Singh AP, Sinha PK, Tandon R. Neurocognition in first-degree healthy relatives (siblings) of bipolar affective disorder patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Apr;62(2):190-6.
- 475) Tsai SY, Lee HC, Chen CC, Huang YL. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007 Dec;9(8):868-75.
- 476) Unal S, Kaya B, Cekem B, Ozişik HI, Cakil G, Kaya M. Family functioning in patients with schizophrenia, bipolar affective disorder and epilepsy. *Turk Psikiyatri Derg*. 2004 Winter;15(4):291-9.
- 477) Valdizán JR. Cognitive functions and neuronal networks in the social brain. *Rev Neurol*. 2008;46 Suppl 1:S65-8.
- 478) Van der Gucht E, Morriss R, Lancaster G, Kinderman P, Bentall RP. Psychological processes in bipolar affective disorder: negative cognitive style and reward processing. *Br J Psychiatry*. 2009 Feb;194(2):146-51.
- 479) Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients. with and without prior alcohol dependence: a preliminar study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-46.
- 480) Varga M, Magnusson A, Flekkøy K, David AS, Opjordsmoen S. Clinical and neuropsychological correlates of insight in schizophrenia and bipolar I disorder: does diagnosis matter? *Compr Psychiatry*. 2007 Nov-Dec;48(6):583-91.
- 481) Vazza G, Bertolin C, Scudellaro E, Vettori A, Boaretto F, Rampinelli S, et al. Genome-wide scan supports the existence of a susceptibility locus for schizophrenia and bipolar disorder on chromosome 15q26. *Mol Psychiatry* 2007 Jan;12(1):87-93.
- 482) Videbech P. MRI findings in patients with affective disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Sep;96(3):157-68.
- 483) Videira Dias V, Brissos S, Martinez-Arán A, Kapczinski F. Neurocognitive functioning in euthymic patients with bipolar type I disorder. *Acta Med Port*. 2008 Nov-Dec;21(6):527-38.
- 484) Vieta E. Trastornos bipolares: Avances clínicos y terapéuticos. 2001. Buenos Aires: Panamericana.
- 485) Villagrán, J.M. Detection of the bipolar patient: lights and shadows. *International Clinical Psychopharmacology*. 2007 Abr; 22(1).

- 486) Voelbel GT, Bates ME, Buckman JF, Pandina G, Hendren RL. Caudate nucleus volume and cognitive performance: Are they related in childhood psychopathology? *Biol Psychiatry*. 2006 Nov 1;60(9):942-50.
- 487) Vonk R, van der Schot AC, Kahn RS, Nolen WA, Drexhage HA. Is autoimmune thyroiditis part of the genetic vulnerability (or an endophenotype) for bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2007 Jul 15;62(2):135-40.
- 488) WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – Third Edition. Technical Manual, by The Psychological Corporation, 1997, San Antonio, TX USA.
- 489) Wang PS, Simon GE, Avorn J, Azocar F, Ludman EJ, McCulloch J, Petukhova MZ, Kessler RC. Telephone screening, outreach, and care management for depressed workers and impact on clinical and work productivity outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1401-11.
- 490) Wang F, Jackowski M, Kalmar JH, Chepenik LG, Tie K, Qiu M, Gong G, Pittman BP, Jones MM, Shah MP, Spencer L, Papademetris X, Constable RT, Blumberg HP. Abnormal anterior cingulum integrity in bipolar disorder determined through diffusion tensor imaging. *The British Journal of Psychiatry* (2008) 193: 126-129.
- 491) Wechsler D. The measurement of adult intelligence (3<sup>rd</sup> ed). 1944 . Baltimore: Williams & Wilkins.
- 492) Wechsler D. Intelligence defined and undefined: A relativistic appraisal. *American Psychologist*, 30, 135-139.
- 493) Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001 Apr;3(2):58-62.
- 494) Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, Adalsteinsson E, Spielman D, Ketter TA. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetyl aspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Mar 15;47(6):475-81.
- 495) Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Aug 20;99(17):11447-51.
- 496) Yen CF, Cheng CP, Ko CH, Yen JY, Huang CF, Chen CS. Relationship between insight and neurocognition in patients with bipolar I disorder in remission. *Compr Psychiatry*. 2008 Jul-Aug;49(4):335-9.
- 497) Yurgelun-Todd DA, Gruber SA, Kanayama G, Killgore WD, Baird AA, Young AD. fMRI during affect discrimination in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 2):237-48.

- 498) Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, et al. Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004 Jan 1;121(3):207-17.
- 499) Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, Lewis G. A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:354-360.
- 500) Zandio M, Ferrin M, Cuesta MJ. Neurobiología de la depresión. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. Vol. 25, Sup.3, 2002.
- 501) Zanetti MV, Schaufelberger MS, de Castro CC, Menezes PR, Scazufca M, McGuire PK, Murray RM, Busatto GF. White-matter hyperintensities in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2008 Jul;193(1):25-30.
- 502) Zarate CA, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional Impairment and Cognition in Bipolar Disorder. *Psychiatric Quarterly*. Vol. 71, No 4, 2000; 309-329.
- 503) Zintzaras E. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a meta-analysis of genetic association studies. *Psychiatr Genet* 2006 Jun;16(3):105-15.
- 504) Zubieta J-K, Huguelet P., Ohl LE, Koeppe RA, Kilbourn MA., Carr JM, Giordani BJ, Frey KA. High Vesicular Monoamine Transporter Binding in Asymptomatic Bipolar I Disorder: Sex Differences and Cognitive Correlates. *Am J Psychiatry* 157:1619-1628, Oct. 2000
- 505) Zubieta J-K, Huguelet P, Lajiness O'Neil R, Giordani BJ. Cognitive function in euthymic Bipolar I Disorder. *Psychiatry Research*. Volume 102, Issue 1, 10 May 2001, Pages 9-20.

## **8 ANEXOS**



## 8.1 Resumen de las comparaciones del rendimiento en la TH

Tabla CXXII: Comparaciones del rendimiento en la TH con 3 piezas

	<i>Nº movimientos totales</i>	<i>Nº errores</i>	<i>Tiempo empleado</i>
<b>TB vs CONTROL</b>	TB>CONTROL	TB>CONTROL	TB>CONTROL
<b>TB ANT.PSC vs TB NO ANT PSC</b>	-	-	-
<b>TB-I vs TB-II</b>	-	-	-

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar (grupo completo)

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

Tabla CXXIII: Comparaciones del rendimiento en la TH con 4 piezas

	<i>Nº movimientos totales</i>	<i>Nº errores</i>	<i>Tiempo empleado</i>
<b>TB vs CONTROL</b>	TB>CONTROL	TB>CONTROL	TB>CONTROL
<b>TB ANT.PSC vs TB NO ANT PSC</b>	-	-	-
<b>TB-I vs TB-II</b>	-	TB-I>TB-II	-

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar (grupo completo)

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

## 8.2 Resumen de las comparaciones del rendimiento en la prueba de dígitos

Tabla CXXIV: Comparaciones del rendimiento en la prueba de dígitos

	<i>Dígitos Directos</i>	<i>Dígitos Inversos</i>
<b>TB vs CT</b>	TB<CT	TB<CT
<b>TB ANT.PSC vs TB NO ANT PSC</b>	-	-
<b>TB-I vs TB-II</b>	-	-

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar (grupo completo)

CT: Grupo control

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

### 8.3 Resumen de las influencias de las variables sociodemográficas

Tabla CXXV: Influencias de las variables sociodemográficas

		<i>SEXO</i> (masculino)	<i>EDAD</i> (>edad)	<i>ACTIV.</i> <i>LAB</i>	<i>AÑOS</i> <i>EDUC</i>	<i>CI</i> <i>PREMORB</i> (mayor)	<i>CIG/DÍA</i> (más cigarrillos)
TH	CONTROL	+	-	+	+	+	
	TB	+	-	+	+	+	+
	ANT.PSC	+	-		+	+	
	NO ANT PSC			+	+	+	+
	TB-I		-	+	+	+	+
	TB-II	+	-	+	+	+	
DD	CONTROL				+	+	-
	TB		-		+	+	
	ANT.PSC				+	+	
	NO ANT PSC		-	+	+	+	+
	TB-I			+	+	+	+
	TB-II		-		+	+	
DI	CONTROL	+	-		+	+	
	TB	+	-	+	+	+	
	ANT.PSC			+	+	+	
	NO ANT PSC		-	+	+	+	
	TB-I				+	+	
	TB-II		-		+	+	

TH: Torre de Hanoi; DD: Dígitos directos; DI: Dígitos inversos

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

+: Mayor rendimiento en la prueba / -: Menor rendimiento en la prueba

## 8.4 Resumen de las influencias de las variables clínicas

Tabla CXXVI: Influencias de las variables clínicas (1/2)

	<i>EDAD INICIO (mayor)</i>	<i>AÑOS EVOL (más años)</i>	<i>EDAD 1 INGR (mayor edad)</i>	<i>Nº INGRESO (más ingresos)</i>	<i>Nº INGR. CORREG (más ingr. corregido)</i>
TH	TB (GC)	-	-		
	TB	-			
	ANT.PSC	-			
	TB NO	-			
	ANT PSC	-			
	TB-I	-			
	TB-II		-		
DD	TB (GC)		-		
	TB				
	ANT.PSC				
	TB NO	-	-		
	ANT PSC				
	TB-I				
	TB-II	-	-		
DI	TB (GC)		-		
	TB				
	ANT.PSC				
	TB NO	-	-		
	ANT PSC				
	TB-I				
	TB-II		-		

TH: Torre de Hanoi; DD: Dígitos directos; DI: Dígitos inversos

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar (grupo completo)

GC: Grupo control completo

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

+: Mayor rendimiento en la prueba / -: Menor rendimiento en la prueba

Tabla CXXVII: Influencias de las variables clínicas (2/2)

	<b>NºINGRESOS MANÍA (más ingresos)</b>	<b>NºINGR MANIA CORREG (más ingresos corregidos años evolución)</b>	<b>Nº EPISODIO MANÍA/HIPOM (más episodios)</b>	<b>NºEPISODIO MANÍA/HIPOM CORREG (más episodios corregidos)</b>
<b>TH</b>	<b>TB</b> <b>ANT.PSC</b> <b>NO ANT</b> <b>PSC</b> <b>TB-I</b> <b>TB-II</b>	-		
<b>DD</b>	<b>TB</b> <b>ANT. PSC</b> <b>NO ANT</b> <b>PSC</b> <b>TB-I</b> <b>TB-II</b>			
<b>DI</b>	<b>TB</b> <b>ANT. PSC</b> <b>NO ANT</b> <b>PSC</b> <b>TB-I</b> <b>TB-II</b>			

TH: Torre de Hanoi; DD: Dígitos directos; DI: Dígitos inversos

TB: Pacientes con Trastorno Bipolar (grupo completo)

TB ANT.PSC: Pacientes con TB con antecedentes de síntomas psicóticos

TB NO ANT PSC: Pacientes con TB sin antecedentes de síntomas psicóticos

TB-I: Pacientes con TB tipo I

TB-II: Pacientes con TB tipo II

+: Mayor rendimiento en la prueba / -: Menor rendimiento en la prueba